Postverlagsort Berlin

ARCHIV
FÜR
GEWERBEPATHOLOGIE UND GEWERBEHYGIENE

BEGRÜNDET VON

L. TELEKY UND H. ZANGGER

UNTER MITWIRKUNG VON

P. BENKEN-KIEL · F. BEZEMER-S'GRAVENHAGE · L. BREITENECKER-WIEN
J. DANTIN-GALLEGO-MADRID · R. FABRE-PARIS · S. FORSSMAN-STOCKHOLM
L. J. GOLDWATER-NEW YORK · L. GREENBURG-NEW YORK · H. GROETSCHEL-WIESBADEN
A. GRUT-KOPENHAGEN · ALICE HAMILTON-HADLYME/CON. · W. HERGT-BADEN-BADEN
D. KARAJOVIĆ-BELGRAD · B. KESIĆ-ZAGREB · A. KHAUM-WIEN · F. KOELSCH-ERLANGEN
P. LAMBIN-LÖWEN · R. E. LANE-MANCHESTER · F. LANG-LUZERN · A. LETAWET-MOSKAU
P. MAZEL-LYON · E. R. A. MEREWETHER-LONDON · S. MINAMI-TOKIO · L. NORO-HELSINKI
G. C. SMITH-SYDNEY · T. E. A. STOWELL-LONDON · H. SYMANSKI-SAARBRÜCKEN · J. TEISINGER-PRAG
E. UEHLINGER-ZÜRICH · E. VIGLIANI-MAILAND

HERAUSGEGEBEN VON

E. W. BAADER HAMM
E. HOLSTEIN BERLIN
E. LEDERER MÜNCHEN

18. BAND, 3. HEFT

MIT 38 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 19. DEZEMBER 1960)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1960

Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.

Preis DM 29.80

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene

Begründet 1930 von *L. Teleky* und *H. Zangger* unter Mitwirkung von *Ch. Badham, L. Carozzi, B. Chajes, L. Devoto* u. a. Band 1—6 (1935) herausgegeben von *L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 7 bis 12, Heft 3 (1936—1944) herausgegeben von *E. W. Baader, M. I. Bauer, H. Engel, F. Flury, E. Gross, H. Hebestreit, H. Zangger*. Redigiert von *H. Zangger, F. Flury, H. Hebestreit*. Band 13 (1954/55) herausgegeben von *E. W. Baader, L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 14 und 15 herausgegeben von *E. W. Baader, E. Holstein, E. Lederer, L. Teleky* und *H. Zangger*. Berlin, Springer-Verlag.

Das Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Alle Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. Dr. E. W. Baader, Hamm (Westf.), Lisenkamp 17

oder *Professor Dr. E. Holstein, Berlin-Köpenick, Ostendorfstraße 43*

oder *Dr. med. habil. E. Lederer, Regierungsmedizinaldirektor, München 13, Winzererstraße 9.*

Im Interesse der gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg	**Berlin-Wilmersdorf**
Neuenheimer Landstraße 28—30	Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 27901	Fernsprecher 830301

18. Band — Inhaltsverzeichnis — 3. Heft

Seite

SALFELDER, K., Über die Bagassestaublunge mit Bericht über einen Sektionsfall. Mit 5 Textabbildungen 233

JACOB, G., und H. BOHLIG, Das Verhalten des Bronchialbaumes bei der Asbestlungenfibrose. Mit 7 Textabbildungen 247

KÖHEGYI, I., L. KUN und E. MÉRÖ, Die Beziehungen zwischen der Betriebsmorbidität und den Arbeitsverhältnissen. Mit 8 Textabbildungen 258

MIKISKA, A., Bestimmung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Großhirnrinde und ihre Verwendung in der Pharmakologie und Toxikologie. I. Mitteilung. Methodik, Kontrollversuche und physiologische Grundlagen. Mit 4 Textabbildungen 286

MIKISKOVÁ, H., Bestimmung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Großhirnrinde und ihre Verwendung in der Pharmakologie und Toxikologie. II. Mitteilung. Wirkung von Benzol, Toluol und Xylol bei Meerschweinchen. Mit 6 Textabbildungen 300

MIKISKOVÁ, H., und A. MIKIŠKA, Bestimmung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Großhirnrinde und ihre Verwendung in der Pharmakologie und Toxikologie. III. Mitteilung. Vergleich der narkotischen Wirkung von Trichloräthylen und Trichloräthanol bei den Meerschweinchen. Mit 3 Textabbildungen 310

BARTONÍČEK, V., Der Einfluß einiger Stoffe auf die Harnausscheidung von Trichloräthanol und Trichloressigsäure beim Kaninchen. Mit 2 Textabbildungen 317

LICHT, W., Experimentelle Untersuchungen zur Immunitätstheorie der Silikose. Mit 2 Textabbildungen 327

LACHNIT, V., u. H. PIETSCHMANN, Leberschädigungen bei akuter beruflicher Tetrachlorkohlenstoffvergiftung. Mit 1 Textabbildung 337

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 233—246 (1960)

Aus dem Instituto de Anatomia Patológica de la Universidad de Los Andes, Hospital Los Andes, Mérida (Venezuela)

Über die Bagassestaublunge mit Bericht über einen Sektionsfall

Von

K. Salfelder, Mérida

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. August 1960)

Im Jahre 1956 berichteten wir in einer medizinischen Zeitschrift Venezuelas über einen auf Bagassosis (Bagazosis, Baganosis) verdächtigen Fall, der außerhalb des Landes kaum bekannt geworden sein dürfte, ein Phänomen, das wohl für einen großen Teil der Veröffentlichungen in Südamerika zutrifft.

Wenn wir denselben Fall zum Anlaß einer Publikation im deutschsprachigen Schrifttum nehmen, bewegen uns die folgenden Motive:

1. konnten wir erst vor kurzem durch Anwendung neuerer Färbemethoden in den Lungenschnitten unserer Beobachtung die Befunde erweitern und sind jetzt imstande, mehr oder weniger Endgültiges über die auslösenden Ursachen für die Lungenveränderungen unseres Falles auszusagen.

2. sind Beobachtungen mit auf Einatmung von Zuckerrohrstaub zurückzuführenden schweren Lungenveränderungen in der Humanpathologie selten, und die wenig bekannt gewordenen Fälle mit pathologisch-anatomischen Befunden lassen keine endgültigen und sicheren ätiopathogenetischen Schlußfolgerungen zu. Zudem sind die Originalarbeiten auch schwer zugänglich; wir selbst konnten sie nicht einsehen und sind nur auf Zitate angewiesen.

3. stützen sich die bisher gezogenen Schlüsse bezüglich der kausalen Faktoren, die die Gewebsreaktionen in den Lungen auslösen, im wesentlichen auf sich widersprechende tierexperimentelle Befunde, die aber nicht ohne weiteres auf menschliche Verhältnisse übertragen werden können.

4. sind endlich einige Angaben im deutschsprachigen Schrifttum, die sich vor allem auf die Art der Exposition der mit Zuckerrohr arbeitenden Personen beziehen, erweiterungsbedürftig.

Die im folgenden angeführten 4 Bemerkungen aus dem Schrifttum über die Bagassestaublunge veranlassen uns, zunächst kurz auf ethymologische Fragen und die Art der Verarbeitung von Zuckerrohr einzugehen. W. Doerr schreibt: „Die Bagassosis entsteht durch Inhalation des bei der Verpackung und der Verarbeitung der Bagasse, jenes nach Extraktion des Zuckers erhalten bleibenden Rückstandes des Zuckerrohrs, sich stark entwickelnden Staubes." Bei Worth-Schiller lesen

wir: „Unter Bagasse versteht man das nach der Extraktion des Zuckers aus dem Zuckerrohr zurückbleibende Material. Die Ballen wurden früher in einem nassen Prozeß gebrochen; die Kriegsverhältnisse erforderten ein dichteres Packen, das eine nasse Aufarbeitung unmöglich machte. Die neue trockene Zerkleinerung des Rohmaterials ist mit erheblicher Staubentwicklung verbunden." Wie wir später sehen werden, beziehen sich WORTH-SCHILLER anscheinend nur auf die Verarbeitung der Bagasse zur Papierherstellung. WEGMANN bemerkt; „Arbeiter, die Bagasse brechen, können die Krankheit erwerben", und GSELL schreibt von einer „Berufsarbeit mit Spaltung von trockenen Zuckerrohrfasern".

Die ethymologische Wurzel der termini Bagasse (franz. und engl.), Bagasso (ital.), Bagaço (portug.) und Bagazo (span.) ist baga vom lateinischen bacca oder baya und bezieht sich ursprünglich auf das Köpfchen des Flachses (lino), in welchem sich der Leinsamen (linaza) in Form von Körnchen befindet. Als Bagasse wird ursprünglich auch das Stroh oder die Hülle, die nach Verarbeitung und Entfernung des Leinsamens übrigbleibt, bezeichnet. Allgemein findet der Ausdruck sodann Anwendung, um Übrigbleibsel, Bodensatz und Trester zu bezeichnen und hat sich speziell eingebürgert für das Material, das nach dem Auspressen des Zuckerrohrs (caña de azucar, span.) übrigbleibt (bagazo de caña de azucar). Dieses Restmaterial oder Stroh sammelt sich in größeren Mengen bei den verschiedenen Arten der Zuckerrohrverarbeitung, auf die wir gleich zurückkommen, an und wird im wesentlichen folgendermaßen verwendet: Es wird entweder abgefahren und nicht weiter benutzt oder zum Düngen gebraucht. Da es aber nur wenig Minerale und fast nur Zellulose enthält, hat es einen geringen Wert als Düngemittel. Vor allem in kleineren Betrieben (trapiches), in denen Rohzucker in Form von ziegelsteinähnlichen Barren (panela) hergestellt wird, stapelt man das anfallende Zuckerrohrstroh (bagazo) auf, um es später im trokkenen Zustand als Heizmaterial für die Öfen der trapiches zu verwenden (Abb. 1). Das ist auch ausnahmsweise in einigen größeren Zuckerfabriken der Fall, hängt aber wohl vom Preis anderer Heizmaterialien in dem entsprechenden Land ab. Da in Venezuela Petroleum und seine Derivate billig sind, verwendet man hier Zuckerrohrstroh nicht als Heizmaterial in den großen Zuckerrohrfabriken. Endlich wird Bagasse teilweise auch in Ballen gepreßt, um zur Herstellung von Leichtbauplatten und Isolierungsmaterial verwendet oder zur Papierherstellung zerstampft zu werden.

Staub kann sich nur entwickeln, wenn das Stroh längere Zeit vor allem im Freien gelagert, eventuell der Sonnenbestrahlung ausgesetzt wird, austrocknet, dabei in kleine Partikel zerfällt und dann transportiert werden muß. Das ist der Fall, wenn es zum Düngen auf dem Lande verstreut oder in den sog. trapiches zum Feuern der Öfen benutzt oder zur Papierherstellung zerstampft wird. Im Zuckerrohrstroh bleibt nach dem Auspressen noch bis zu 5% Zucker zurück; außerdem ist das Stroh

anfänglich feucht. Sowohl der Zuckergehalt als auch die Feuchtigkeit dürften einen idealen Nährboden für das Wachsen von Pilzen darstellen.

In den meisten Zuckerfabriken (azucareros oder centrales azucareros) kommt das Zuckerrohr frisch geschnitten zum Auspressen, weil der Zuckergehalt nach dem Schnitt sehr schnell abnimmt. Die anfallende Bagasse wird in der Mehrzahl der großen Fabriken sofort, ohne daß es

Abb. 1. Trapiche der Hacienda „Campo de Oro", Mérida. Man erkennt die gestapelten Haufen von trockenem Zuckerrohrstroh (bagazo de caña de azucar). (Photo: O. JÜRGENSON)

zum Stapeln und Austrocknen kommt, abgefahren und nicht als Heizmaterial verwendet. Die Exposition der Arbeiter und Möglichkeit einer Staubinhalation ist also bei diesen Arbeitsgängen sehr gering. Dagegen sind die Arbeiter in den kleineren Betrieben, in denen Zuckerrohr angebaut und direkt in den kleinen Auspreßeinrichtungen zur Verarbeitung kommt, beim Befeuern der Öfen einer starken Staubeinatmung ausgesetzt, wie wir uns oft in den Betrieben der venezolanischen Anden überzeugen konnten. — Der ausgepreßte Saft aus dem Zuckerrohr wird erhitzt, um den Zucker zu konzentrieren. Dabei koaguliert Eiweiß und reißt Pektinstoffe und andere Verunreinigungen mit sich. Diese Substanzen erscheinen beim Kochprozeß als dunkler Schaum an der Oberfläche und werden abgeschöpft. Beim Abkühlen kommt der Saft in backsteinähnlichen Formen zum Erstarren und wird in diesem Zustand (panela) verkauft. Große Teile der Bevölkerung ziehen diesen festen

und braunen Rohzucker noch dem kristallinischen weißen Zucker, wie er in den azucareros hergestellt wird, vor.

Bei der Papierherstellung handelt es sich anscheinend hauptsächlich um nasse Verfahren, so daß die Gefahr der Staubentwicklung beim Transport und bei den verschiedenen Arbeitsgängen bis zur Zerstampfung des Zuckerrohrstrohs unter normalen Bedingungen gering sein dürfte.

Zusammenfassend möchten wir also bemerken, daß weder beim „Brechen des Zuckerrohrs", das ja beim Abhauen der Stengel noch grün und feucht ist, noch beim „Spalten der Zuckerrohrfasern" — wir kennen diesen Arbeitsvorgang nicht — Staub in großen Mengen entstehen kann und eingeatmet wird. Die einzige Gefahr einer Einatmung großer Mengen Staub besteht beim Transport alten Zuckerrohrstrohs, vor allem zum Befeuern der Öfen.

Außer dem Staub von Zuckerrohrstroh sind eine größere Zahl von organischen Stäuben bekannt, die Lungenschädigungen verursachen können (WEGMANN, WORTH-SCHILLER, DOERR). So kennen wir die farmer's lung und Drescherkrankheit, die Baumwollstaublunge oder Byssinosis, Mill Fever, Weaver's Cough oder Nealsche Erkrankung, die Tabakstaublunge oder Tabakosis und die Paprikaspalterlunge, die auch als Toxomykose aufgefaßt wird, weil in dem Staub Schimmelpilze enthalten sind; diese Pilze und ihre Zerfallsprodukte sollen toxisch wirken und Pneumonien hervorrufen können. Weiter sind Gräserpneumokoniosen, die Holzstaublunge, die Hanf- und Dockerlunge, das Korn-, Mahl- oder Erntefieber und Lungenschädigungen durch Mehl-, Getreide- oder Mühlenstaub bekannt.

In einer Reihe dieser Lungenschädigungen handelt es sich um Krankheitsbilder, in denen durch entsprechende Untersuchungen, vor allem Sektionen, das kausale Agens entdeckt werden konnte; in einer größeren Zahl dagegen stützen sich die Angaben auf klinische Beobachtungen und den Nachweis einer schädlichen Wirkung der Stäube durch den Tierversuch. Was die krankheitsauslösenden Faktoren selbst angeht, werden neben der Fremdkörperwirkung der entsprechenden corpusculären und Staubpartikel oder ihrer toxischen Wirkung, vor allem Bakterien oder Pilze, allergische Reaktionen, die auf diese und jene, auf den Staub selbst oder auf unbekannte Stoffe zurückgeführt werden oder die Kieselsäure in den entsprechenden Fällen als isoliert oder zusammen wirkend angeschuldigt. Der exakte Nachweis ist, wie aus dieser kurzen Aufzählung sofort erhellt, im entsprechenden Fall oft sehr schwer zu führen. Besondere Färbetechniken müssen angewandt werden und im Falle lebender Erreger die entsprechenden Untersuchungsmethoden zu ihrem Nachweis durchgeführt werden, wobei zu bedenken ist, daß bei chronischen Gewebsveränderungen der Erreger oder die corpusculären krankheitsauslösenden Partikel und Stoffe längst aus dem Gewebe verschwunden

sein können. An dieser Stelle möchten wir aus den Publikationen der letzten Jahre den gut gelungenen Nachweis vegetabilischer Partikel in den schönen Fällen von DOERR und RÜTTNER und STOFER erwähnen, während Pilze nur im eventuell inhalierten Material (QUINZLAU und HILTZ), aber nicht in den Lungen selbst nachgewiesen wurden (FRANK).

So erstaunt es nicht, daß im Falle der Bagassestaublunge unseres Wissens nur 4 pathologisch-anatomisch untersuchte Fälle, 3 Autopsien und in einem Fall 2 Biopsien in der 6. und 7. Krankheitswoche, bekannt geworden sind, in denen aber der sichere Nachweis einer schädlichen Wirkung des Staubes des Zuckerrohrstrohs nur auf schwachen Füßen steht. Es handelt sich um Mitteilungen von SODEMAN und PULLEN, HUNTER und PERRY (klinischer Fall von CASTLEDON und HAMILTON PATERSON) und MAÑAS. Sie fanden Fibrosen des Lungengerüstes, Granulome aus Makrophagen und Schaumzellen bestehend und Bronchiektasen, eitrige Tracheobronchitis und Fibrose, Anthrakose und Atelektase im größten Teil eines Lungenlappens bei einer Beobachtung; nur in einem Fall waren optisch aktive, nadelförmige Gebilde, die als Bagassesplitterchen gedeutet wurden, nachzuweisen. Das heißt, daß in den bekannten und vielzitierten Fällen von Bagassosis nur einmal Fremdkörper gefunden wurden, die auf Grund der entsprechenden Exposition des Patienten als vom Zuckerrohrstroh herstammend interpretiert wurden. In den anderen Fällen war anscheinend der Nachweis chronischer Lungenveränderungen bei Patienten, die mit Zuckerrohrstroh gearbeitet hatten, ausreichend, um eine Bagassosis zu diagnostizieren.

Obwohl, wie aus dieser kurzen Zusammenstellung hervorgeht, Pilze in den menschlichen Fällen nicht nachgewiesen wurden, hielt BAADER die Mitwirkung von Pilzen ätiologisch für naheliegend.

Die Tierexperimente, Versuche hauptsächlich an Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten mit intratracheal appliziertem Bagassestaub (GERSTL u. Mitarb., EHRHARDT und GÜTHERT) brachten widerspruchsvolle Ergebnisse, was wohl auch durch die verschiedenen Arten von Zuckerrohrstaub, ihre wechselnde Provenienz und die verschiedenen Altersstadien des Strohs und Staubes bedingt sein mag.

GERSTL u. Mitarb. arbeiteten mit unpräpariertem und mit durch Formol und Sterilisation im Autoklaven vorbehandelten Bagassestaub, applizierten Staub nach Extraktion der anhaftenden Harzstoffe und wandten stark silikathaltigen Staub nach Veraschung an. Sie gelangten zur Ansicht, daß die Fasern des Zuckerrohrs einen Fremdkörperreiz darstellen und die Harze eine entzündungserregende Wirkung ausüben; im übrigen sind sie auf Grund des Befundes von mycelähnlichen Gebilden in der Lunge ihrer Tiere der Ansicht, daß Mikroorganismen die wesentliche Ursache für die Entstehung des *akuten* Krankheitsbildes sein dürften. Nach längerer Exposition und Überlebenszeit fanden GERSTL u. Mitarb. beträchtliche narbenähnliche Fibrosen in den Lungen. Weder bei intratrachealer noch bei intraperitonealer Anwendung des veraschten Staubes sahen die erwähnten Autoren silikoseähnliche Gewebsveränderungen.

EHRHARDT und GÜTHERT geben mehr uncharakteristische Gewebsveränderungen nach Bagassestaubbeatmung an, beobachteten gequollene nadelförmige Fremdkörper und eine ausgesprochene Fremdkörperreaktion und betonen, daß steriler Staub stärkere entzündliche Veränderungen hervorrufen kann als nichtsteriler.

Erwähnenswert erscheinen uns auch die Angaben von POLLAK, GÜTHERT und SCHANZENBACH, daß in den Tierversuchen mit Getreidestaub zwar Staubpartikel und die Fremdkörperreaktion in den Lungen gut zu erkennen waren, dagegen Pilze nicht nachgewiesen werden konnten.

Soweit allgemeine Angaben über die Bagassestaublunge und die uns zugänglichen Daten aus dem Schrifttum. Im folgenden möchten wir zur Beschreibung unserer Beobachtung kommen.

Fallbericht

Ein 28jähriger Mann aus einer Ansiedlung in der Nähe des Dorfes La Azulita, das am Westabhang der venezolanischen Anden gegen den Maracaibosee zu liegt, erkrankte plötzlich mit hohem Fieber und Schüttelfrost und wurde ungefähr am 8. Krankheitstag in unser Krankenhaus in Mérida eingewiesen. Patient kam 2 Tage darauf mit der klinischen Diagnose „respiratorisches Syndrom" ad exitum.

Die *Sektion* (A. No. 1061) am 12. 9. 55, 7 Std nach dem Tod, ergab: Beide Lungen gleichmäßig vergrößert, schwer, mit strangförmigen Pleuraverwachsungen beiderseits. Auf dem Schnitt eine rötlich-graue Farbe mit gleichmäßiger Induration. Man erkennt eine feine netzförmige grau-schwärzliche Streifenzeichnung und einzelne grauweiße streichholzkopfgroße Herdchen. Die Schnittfläche ist feucht; bei Druck und Abstreifen entleert sich wenig rötliche Flüssigkeit. Bronchien enthalten wenig Flüssigkeit, ihre Schleimhaut ist gerötet. Große und mittlere Blutgefäße ohne pathologischen Befund. Paratracheale und hiläre Lymphknoten vergrößert, auf dem Schnitt gleichmäßig grau-schwärzlich. Übrige Organe ohne pathologischen Befund.

Größe: 1,45 m, *Gewicht:* 44 kg, *Gehirn:* 1270 g, *Herz:* 275 g, *Lungen:* 2020 g, *Leber:* 1575 g, *Nieren:* 255 g, *Milz:* 145 g.

Die *pathologisch-anatomische Diagnose* war: Lobäre Pneumonie im Stadium der grauroten Hepatisation in allen Lappen beider Lungen. Vergrößerung der hilären und paratrachealen Lymphknoten. Pleuraverwachsungen beiderseits.

Mikroskopischer Befund

Lunge. Es wurden Stücke von 5 verschiedenen Stellen untersucht und folgende Färbungen angewendet: HE, v. Gieson-Elastika, Goldner, Fibrin (Weigert), PAS nach Braun-Falco, Kongorot mit Ätznatron und Phloroglucin-Alkohol-Salzsäure zum Nachweis von Hydrocellulose und einer Lignifikation nach Angaben von Doerr, die Safranin-fast green-Färbung nach Sass, ebenfalls zum Nachweis von Lignin, und nach Ziehl-Neelsen.

Die Veränderungen sind in allen Schnitten ziemlich gleich. Die Alveolarwände und Septen sind zum größten Teil verdickt, enthalten viel kollagenes Bindegewebe, Lymphocyten, Histiocyten und Plasmocyten mit einzelnen Russellschen Körperchen und reichlich Ablagerungen von antrakotischem Pigment (Abb. 2); außerdem findet sich eine chronische Bronchitis und Bronchiolitis.

Der weitaus größte Teil aller Alveolargänge und Alveolen enthält Exsudat, das aus gelapptkernigen Leukocyten, Fibrin, Erythrocyten und großen (Alveolar-) Zellen besteht. Nur wenige Alveolargänge und Alveolen sind weniger dicht gefüllt, es finden sich kaum lufthaltige oder leere Lungenbläschen.

In einer großen Zahl von Alveolen, die oft erweitert sind, beobachtet man außer dem oben angeführten Exsudatmaterial, das dann im Zentrum angeordnet ist und Zeichen von Nekrose erkennen läßt, in der Peripherie einen Saum von Epitheloidzellen, die gelegentlich eine palisadenförmige Anordnung aufweisen (Abb. 3). Ein Teil der Epitheloidzellen sind vacuolisiert, und außerdem erkennt

Abb. 2. A. 1061. Lunge. Man erkennt eine diffuse intraalveoläre Pneumonie und eine diffuse Gerüstsklerose mit Anthrakose. Färbung HE. Vergr. etwa 1:50. Vergrößerte Schwarzweiß-Kopie eines 24:36 mm-Diapositivs in Farben

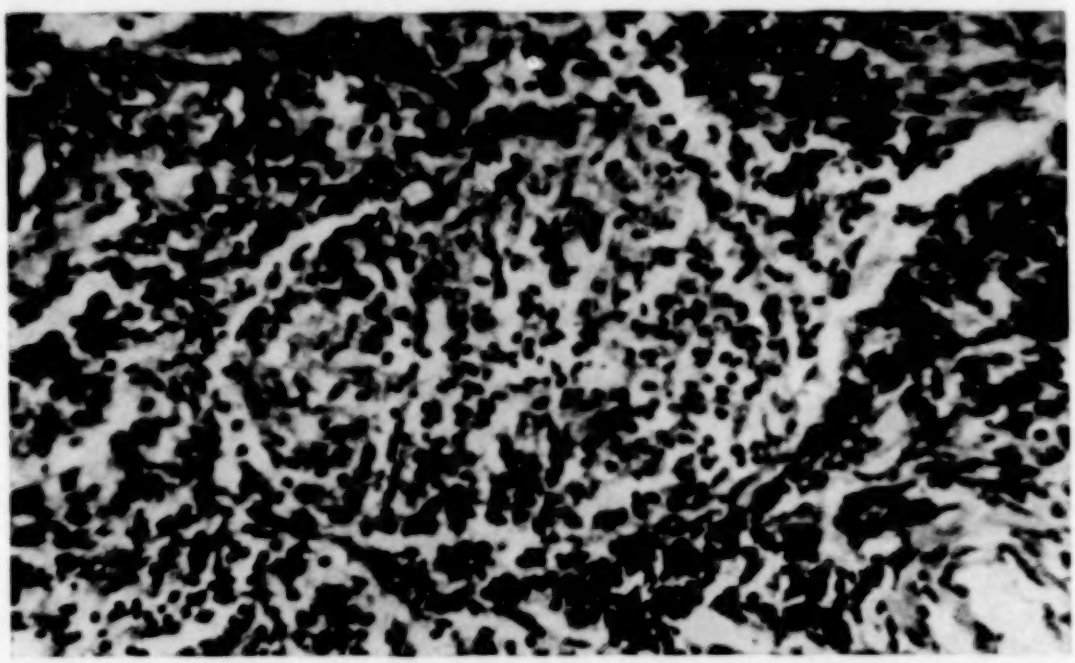


Abb. 3. A. 1061. Lunge. „Alveoläres" Granulom mit pallisadenförmig angeordneten Epitheloidzellen; im Zentrum nekrotisches Exsudat. Färbung HE. Vergr. etwa 1:320. Vergrößerte Schwarz-weiß-Kopie eines 24:36 mm-Diapositivs in Farben

man in zahlreichen Alveolen Riesenzellen vom Fremdkörper- oder Langhans-Typ. Nirgends findet sich intraalveoläres kollagenes Bindegewebe.

An einigen wenigen und umschriebenen Stellen ist die Struktur des Lungengewebes nicht zu erkennen und man findet hier Ansammlungen von hauptsächlich

gelapptkernigen Leukocyten. In den entsprechenden Färbungen fanden sich keine „fibrin"-positiven Bakterien, säure- und alkoholfeste Stäbchen oder Fremdkörper.

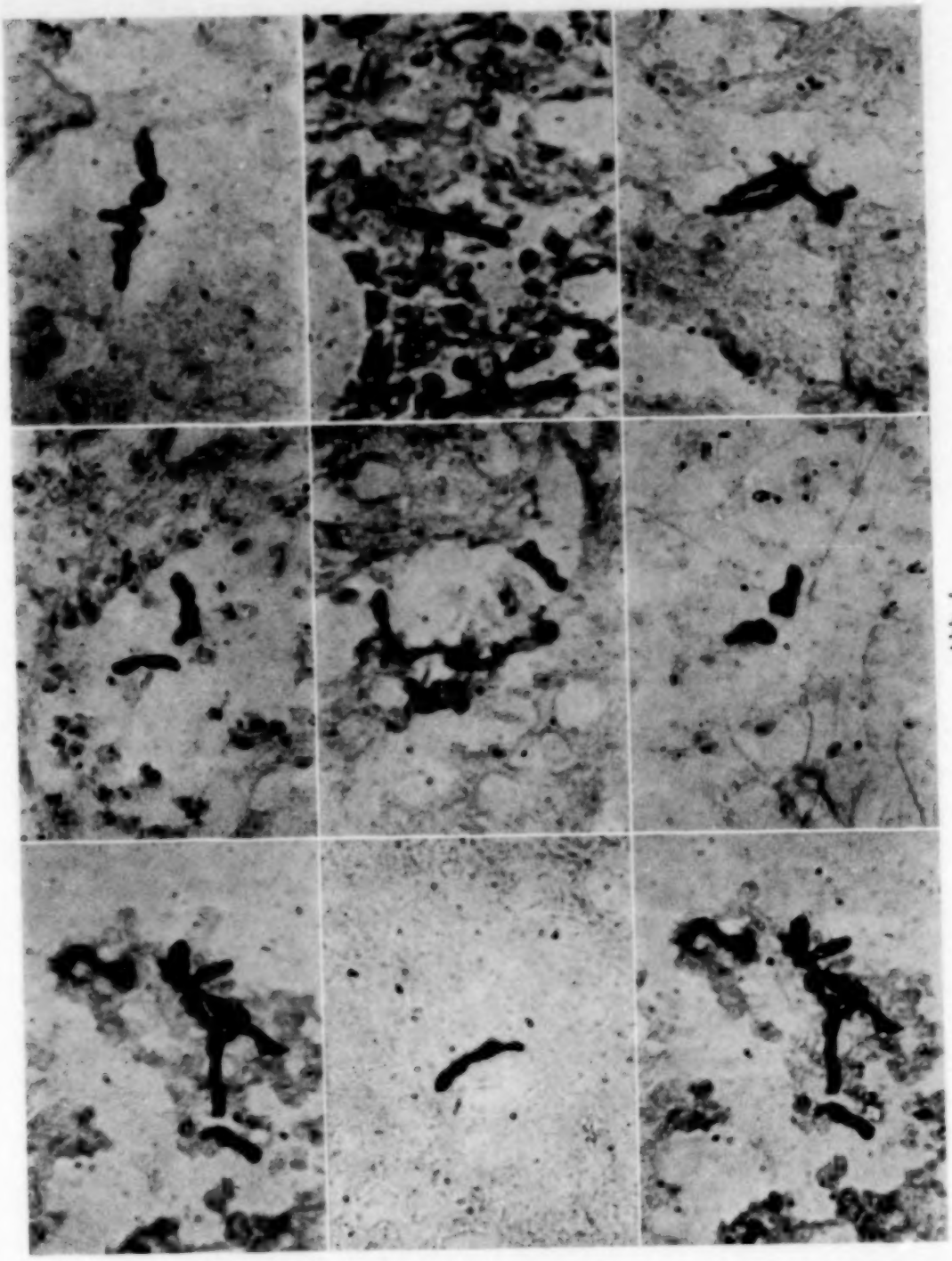


Abb. 1

Lediglich bei der PAS-Färbung waren im Zentrum einiger „alveolärer" Granulome rot-bläuliche längliche und fadenförmige Gebilde zu sehen, die an Fibrillen oder deren Bruchstücke erinnern und eventuell als Hyphen oder Mycelien gedeutet werden könnten. In der GMS-Färbung (Grocott-Gomory-Methenamine silver stain,

siehe Färbetechnik des AFIP, Washington), die wir Jahre später an entfärbten HE-Schnitten anwendeten, waren im Zentrum zahlreicher Granulome schwarze

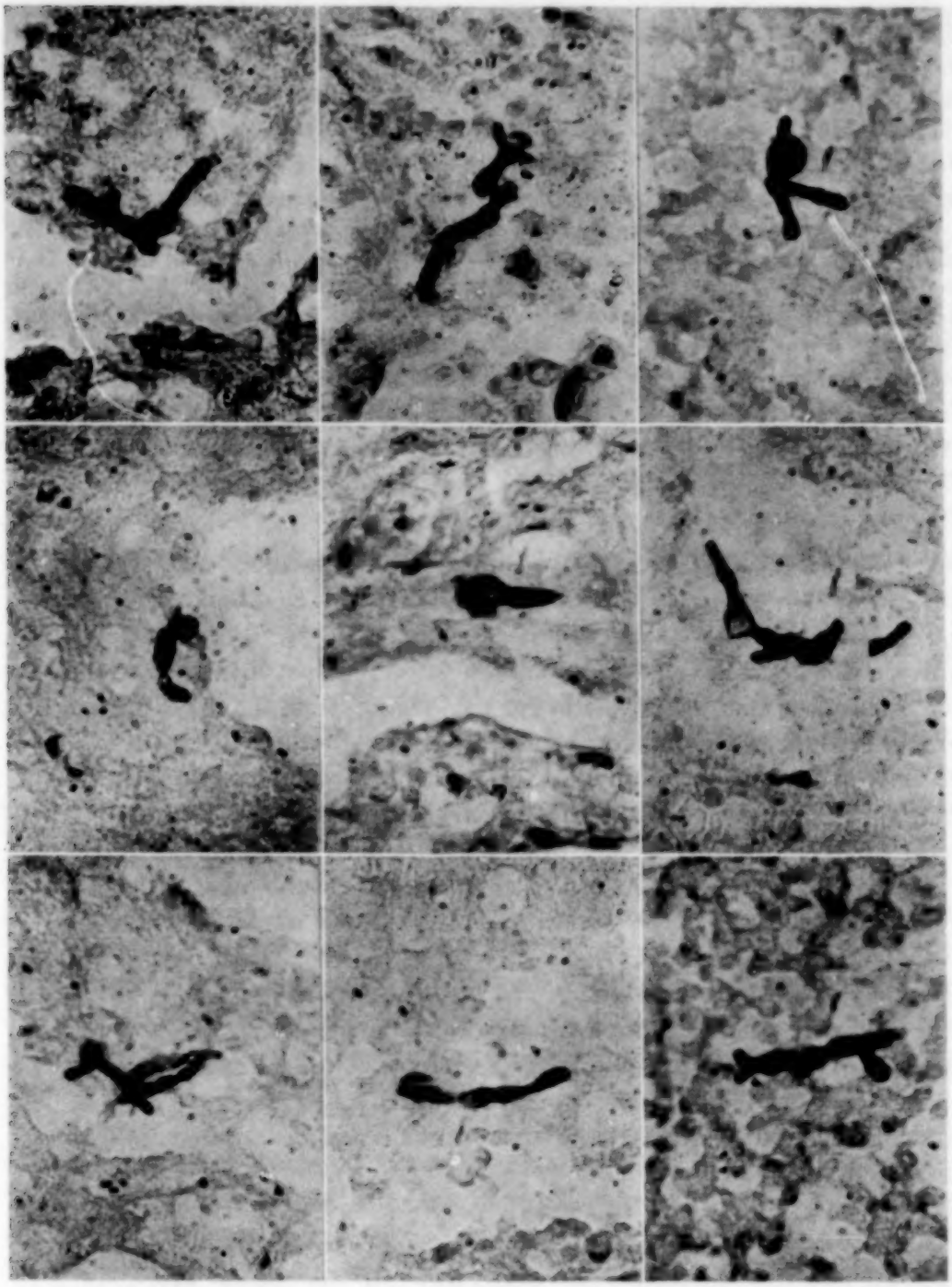


Abb. 5

Abb. 4 u. 5. A. 1061. Lunge. Die schwarzen fadenförmigen Gebilde, die gelegentlich Septierungen und Auftreibungen erkennen lassen und teilweise durcheinander und überlagert erscheinen, entsprechen Pilzen, die in HE nicht und in anderen Färbungen (PAS z. B.) nur angedeutet erscheinen. Färbung GMS. Ölimmersion. Je 9 aneinandergereihte Einzelphotos aus dem Zentrum der Granulome. Vergrößerte Schwarzweiß-Kopien von 24:36 mm-Diapositiven in Farben

Gebilde verschiedenster Formen und Größen zu sehen, die ohne Zweifel als Pilzelemente gedeutet werden müssen (Abb. 4 und 5).

Nach Capretti handelt es sich um längliche, ramifizierte und pluricelluläre Gebilde, die wie myceläre Hyphen aussehen. Ihre Membran ist deutlich und glatt;

das Cytoplasma erscheint granuliert. — Einige Gebilde erscheinen nicht tubuliform, sondern zeigen ovaläre oder birnenförmige Auftreibungen. An einigen Stellen ist andeutungsweise Brotation zu erkennen. Man sieht keine Strukturen, die an Pilze in den sog. „granos" der Mycetome erinnern. — In bezug auf die Determination der Art der Pilze kann man nur Vermutungen äußern. Auszuschließen sind, was die Klassifikation angeht, *Phycomycetes*, zu denen die Gattung *Mucor* gehört; dagegen können die Gebilde einer der anderen 3 Klassen von Pilzen angehören, zu denen z. B. die Gattung *Aspergillus* und *Penicillium* zählen.

Hiläre Lymphknoten: Unspezifische chronische Lymphadenitis und Anthrakose.

Leber und Milz. Akute infektiös-toxische Reaktion; außerdem Ablagerungen eines braun-schwarzen Pigmentes in den periportalen Feldern der Leber und in reticulo-endothelialen Elementen der roten Milzpulpa. Das Pigment ist bei der Anwendung der gewöhnlichen Methoden eisen- und fettfrei und blaßt mit H_2O_2 und KOH ab. In einer 5%igen Lösung von Salmiakgeist (NH_4OH) in 70%igem Äthylalkohol (KARDASEWITSCH, siehe ROMEIS) verschwindet die schwarz-braune Farbe vollständig, und es bleibt ein gelblicher Farbton zurück.

Nieren: Geringe Hämoglobinablagerungen in den Henleschen Schlingen.

Gehirn, Myokard, Nebennieren, Pankreas, Tonsillen und *submaxilläre Speicheldrüsen* ohne pathologischen Befund.

Besprechung

Die Lungenveränderungen mit der diffusen Gerüstsklerose, der Anthrakose und den Pleuraverwachsungen, die auf einen länger zurückliegenden Schaden hinweisen und die doppelseitige akute und diffuse Pneumonie mit den zahlreichen alveolären Fremdkörpergranulomen und kleinen Abscessen sind zweifellos atypisch. Dieser Meinung waren auch einige Pathologen, die wir konsultierten, wie z. B. KAHLAU. Da wir keinerlei Ursache für die Entstehung der zahlreichen Granulome aufzeigen konnten, versuchten wir zunächst, die Vorgeschichte des Patienten aufzuklären. Eine Rückfrage bei dem Landarzt, Dr. LUIS ESTRADA P., dem wir an dieser Stelle nochmals für seine Mitarbeit unseren Dank aussprechen wollen, ergab die spontanen Angaben, die wir wörtlich übersetzt wie folgt anführen möchten:

„Der Patient hat niemals beim Straßenbau gearbeitet und hat keine Malariaanamnese. Ich konnte eruieren, daß der Patient speziell im Zuckerrohranbau und der -verarbeitung tätig war. Es ist bekannt, daß beim Transport der Rückstände des Zuckerrohrs, vor allem im trockenen Zustand, viel Staub aufgewirbelt wird. Die Arbeiter sind oft in den Staubwolken nicht zu erkennen."

Da wir auch bei Anwendung spezieller Färbemethoden keine vegetabilischen Gebilde in den Schnitten finden konnten, interpretierten wir die fadenförmigen PAS-positiven Strukturen als eventuelle myceliähnliche Elemente, die zusammen mit dem Staub bei der Zuckerrohrverarbeitung eingeatmet worden sein konnten und für die Fremdkörperreaktion verantwortlich zu machen seien, während die diffuse Gerüstsklerose auf einen chronischen Reiz durch die Einatmung der Staubpartikel zurückzuführen wäre.

Was das Pigment in Leber und Milz, das nach den Ergebnissen der Färbemethoden als Malariapigment angesprochen werden muß, angeht, ist trotz der für Malaria leeren Anamnese zu sagen, daß die Gegend, in der der Patient lebte, früher stark malariaverseucht war und praktisch die gesamte Bevölkerung Malaria durchgemacht hat. Die erfolgreichen Bekämpfungsmethoden haben in den letzten 15 Jahren zu einer fast vollständigen Ausrottung des Paludismus geführt, so daß eine vielleicht in der Kindheit durchgemachte Malariaerkrankung vergessen wurde. — Wir möchten uns an dieser Stelle die Bemerkung erlauben, daß wir in unserem Autopsiematerial Malariapigment nur sehr selten finden. — Soweit die Daten, die wir in unserer ersten Publikation anführten und die uns veranlaßten, den Fall als verdächtig auf Bagassosis mitzuteilen.

Wenn wir den Erkrankungsfall heute noch einmal übersehen, kommen wir zu der folgenden Ansicht: Die *starke diffuse Lungenfibrose und Anthrakose* bei dem jungen Mann, der ausschließlich auf dem Lande gelebt hat, kann mit einer Inhalation von Mischstaub, der er bei der Arbeit mit dem Zuckerrohrstroh ausgesetzt war, in Zusammenhang gebracht werden. Diese Lungenfibrose wird auch in den morphologisch untersuchten Fällen von Bagassosis beim Menschen und in den Tierversuchen beschrieben. Ob bei früheren fortgesetzten Staubinhalationen Mikroorganismen beteiligt waren, ist nicht sicher zu sagen.

Dagegen führt der Nachweis der sehr zahlreichen Pilzelemente in den frischen Lungengranulomen mit der diffusen beiderseitigen Pneumonie und Bildung von kleinen Abszessen zu der Annahme, daß eine kurz zurückliegende Einatmung von Staub mit zahlreichen Pilzen der wesentliche kausale Faktor für die Entstehung der frischen Veränderungen ist. Daß die Pilze im Staube des Zuckerrohrstrohs enthalten gewesen sein können, ist anzunehmen, weil die anamnestischen Angaben dafür sprechen und sodann, weil speziell im Staub der Bagasse von verschiedenen Autoren über 20 verschiedene Pilzarten nachgewiesen werden konnten (Worth-Schiller). Ehrhardt und Güthert fanden in einer Bagassestaubprobe aus der Gegend von Mérida 8 Pilzstämme, die isoliert werden konnten. Es handelte sich um 4 Species von *Aspergillus*, 2 Species von *Paecilomyces* und 2 von *Rhizopus*. Auch in den Tierversuchen von Gerstl u. Mitarb. wurden als wesentliche Ursache für die frischen Lungenveränderungen Mikroorganismen angesehen, ein Befund, der nun auch, nach unserem Fall, für menschliche Verhältnisse zutreffen kann.

Daß die zahlreichen Pilze zusammen mit einem anderen Staub in die Lungen gekommen sein könnten, ist sehr unwahrscheinlich, sehen wir doch niemals in unserem Autopsiematerial Pilze oder Lungengranulome dieser Art, abgesehen natürlich von den Veränderungen bei den generalisierten, tiefen oder visceralen, gut charakterisierten Mykosen.

Die Tatsache, daß in den bisher bekannten Fällen von Bagassosis in der Humanpathologie in den Lungen keine Pilze gefunden wurden, was

auch für die Mehrzahl der Lungenveränderungen, die durch andere organische Stäube verursacht werden, zutrifft (Doerr, Rüttner und Stofer, Quinzlau und Hiltz, Frank, und in den Tierversuchen von Pollak, Güthert und Schanzenbach) mag 2 wesentliche Gründe haben:

1. daß die Lungenveränderungen nicht im geeigneten frühen Stadium der Entwicklung, in dem der Pilznachweis (noch) gelingt, zur Untersuchung kamen, und

2. daß die neuen, sehr sicheren Methoden zum Pilznachweis im Gewebe (GMS und Gridley) erst seit wenigen Jahren bekannt sind und angewendet werden. Daß mit den Routinemethoden die Pilze nicht erkannt werden, beweist wohl sehr eindrucksvoll unsere Beobachtung.

Ob außer der direkten Wirkung der Pilze in unserem Fall noch ein allergischer Mechanismus vorhanden war, können wir nicht entscheiden.

Über die Art der Pilze können wir auch nur Annäherndes aussagen, da wir sie nur im Gewebe untersuchen konnten und keine Kulturen angelegt wurden.

Daß es sich um pathogene Pilzarten handelt, steht wohl ziemlich sicher fest, weil die Elemente regelmäßig im Zentrum der Granulome lagen und keine andere Ursache für die Entstehung der granulomatösen Reaktion in der Lunge gefunden werden konnte.

Nicht auszuschließen ist die Wirkung oder Mitwirkung von Bakterien. Obwohl wir bakterioskopisch in den Schnitten keine Erreger finden konnten, fehlt doch die Durchführung von Untersuchungen mit Kulturen, um sich zu diesem Punkt zu äußern.

Was endlich die pathogenetische Wirkung von Kieselsäure oder von Silikaten angeht, konnten wir in unserem Fall keinen Anhalt dafür feststellen, wogegen in Granulomen, die durch andere organische Stäube zustande kommen und auch in einem Fall von Bagassosis, der morphologische Befund gelegentlich an silikotische Veränderungen erinnerte (Rüttner und Stofer, Mañas). Ehrhardt und Güthert fanden in einer Bagasseprobe aus Mérida 2,9% Kieselsäure, während Nagelschmidt (Worth-Schiller) einen Quarzgehalt von nur 0,1—0,2% in der Bagasse angibt.

Zum Schluß möchten wir noch die Frage nach der Häufigkeit von Staublungen in unserem Land kurz streifen. Bis jetzt kennt man nur sehr wenige Fälle von Pneumokoniosen. So konnten wir in den letzten 4 Jahren in unserem Bereich z. B. keinen weiteren Fall von Bagassosis entdecken und sahen in unserem Material nur *einen* Fall von ausgedehnter Silikose. Der Grund für die Seltenheit dieser Befunde in Venezuela dürfte nicht in der Tatsache zu suchen sein, daß man nicht gründlich genug nach ihnen sucht. — Es existiert eine gut eingerichtete und funktionierende Organisation zur Bekämpfung der Tuberkulose und chroni-

scher Lungenkrankheiten unter der Leitung von J. I. Baldó und R. Valladares (División de Tuberculosis y Neumonologia). Von ihr wird ein großer Teil der Bevölkerung röntgenologisch überwacht ($^1/_2$ Million Schirmbilduntersuchungen jährlich bei 6 Millionen Einwohnern). Außerdem bestehen in den wesentlichen Zentren Venezuelas schon seit Jahren pathologisch-anatomische Institute.

Andererseits existieren Gruppen der Bevölkerung, Steinhauer, Minenarbeiter und Arbeiter in der Zuckerrohrbearbeitung, die der Einatmung von Stäuben aller Art während ihrer Berufsausübung ausgesetzt sind. Wir finden im Moment keine andere und plausiblere Erklärung für die Seltenheit des Vorkommens von Pneumonokoniosen als die Tatsache, daß bis jetzt selten ein Arbeiter oder Angestellter längere Zeit und kontinuierlich denselben Posten ausfüllt und dieselbe Arbeit jahrzehntelang verrichtet, was in anderen Ländern die Regel ist. — Diese Situation dürfte sich aber ändern, wenn die Regierungspläne, die eine starke und rasche Industrialisierung des Landes vorsehen, zum Tragen kommen.

Zusammenfassung

Es wird kurz über die Arbeitsbedingungen berichtet, die zum Erwerb einer Bagassestaublunge führen können.

Den 4 pathologisch-anatomischen bekannten Fällen von Bagassosis wird ein fünfter beigefügt und kurz über die Resultate von entsprechenden Tierversuchen referiert.

In dem beschriebenen Fall konnten außer einer Mischstaubinhalation, die zu einer chronischen Lungenfibrose geführt hatte, zahlreiche Pilze nachgewiesen werden, die als Ursache für die Entstehung multipler frischer Granulome und einer doppelseitigen akuten Pneumonie angesehen werden.

Endlich wird kurz auf die Seltenheit des Vorkommens von Pneumokoniosen in Venezuela und auf die möglichen Ursachen hierfür hingewiesen.

Herrn Prof. Dr. C. Seelkopf, Director del Instituto de Investigaciones de la Facultad de Farmacia de la ULA, und Herrn Prof. Dr. C. Capretti, Director del Laboratorio de Micologia de la ULA, möchten wir unseren Dank für ihre wertvollen Hinweise und Mitarbeit aussprechen. Herrn O. Jürgenson sagen wir unseren Dank für die Überlassung der Photographie.

Literatur

Armed Forces Institute of Pathology. Manual of Histologic and Special Staining Technics. Washington D.C. 1957.

Baader, E. W.: Baumwollunge — Zuckerrohrlunge — Farmerlunge. Dtsch. med. Wschr. **40**, 74 (1949).

— Le problème de la bagassose. Méd. d'Haiti **1958**.

Bayonet, N., y R. Lavergne: Enfermedad respiratoria en los trabajadores del bagazo. XIII. Intern. Kongr. für Arbeitsmedizin, New York, 1960.

Doerr, W.: Pneumonokoniose durch Getreidestaub. Virchows Arch. path. Anat. **324**, 263 (1953).

Ehrhardt, W., u. H. Guethert: Staublungenerkrankungen, S. 60. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1958.

Frank, R. L.: Farmer's lung—a form of pneumoconiosis due to organic dusts. Amer. J. Roentgenol. **79**, 189 (1958).

Gerstl, B., M. Tager and N. A. Marinaro: Pathogenicity of bagasse. Arch. Path. (Chicago) **44**, 343 (1947).

— — and L. W. Szczepaniak: The pathogenicity of bagasse. II. Effect on rabbits of prolonged exposure to bagasse. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **70**, 697 (1949).

Gsell, O.: Die Differenzierung der atypischen Pneumonien. Dtsch. med. Wschr. **1954**, 1683.

Guethert, H.: Persönliche Mitteilung 1958.

Kählau, G.: Persönliche Mitteilung 1957.

Pollak, K., H. Guethert u. H. Schanzenbach: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Getreidestaublunge. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **17**, 519 (1959).

Quinzlau, J. J., and J. E. Hiltz: Farmer's lung or bronchomycosis fecnise-parum. Canad. med. Ass. J. **80**, 261 (1959).

Romeis, B.: Mikroskopische Technik. München 1948.

Rüttner, J. W., u. A. Stofer: Getreidestaub-Pneumokoniose. Schweiz. med. Wschr. **1954**, 1433.

Salfelder, K.: Auf Bagassosis verdächtiger Fall. Pathologisch-anatomische Befunde. Rev. Col. Méd. Mérida **6**, 15 (1956).

Sass, J. E.: Botanical microtechnique, 2. edit. The Jowa State College Press 1951.

Wegmann, T.: Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV/3, S. 700. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

Worth-Schiller: Die Pneumokoniosen. Köln 1954.

Bol. Ofic. sanit. panamer. **29**, 1102 (1950). Hier konnten wir noch folgende Literaturangaben finden, die nicht eingesehen wurden:

Castledon, L. I. M., and J. L. Hamilton Paterson: Bagassosis; industrial disease Brit. med. J. **1942 II**, 478—480.

Gillison, J. A., and F. Taylor: Bagassosis; further notes of 4 cases. Brit. med. J. **1942 II**, 577—578.

Hunter, D., and K. M. A. Perry: Bronchiolitis resulting from handling of bagasse. Brit. J. industr. Med. **3**, 64—74 (1946).

Jamison, S. C., and J. Hopkins: Bagassosis; case. New Orleans med. surg. J. **93**, 580—582 (1941).

— Bagassosis: case report (with note about speling of term). New Orleans med. surg. J. **96**, 291—294 (1944).

Mañas, A.: Interessanter Fall von akuter Silikose: Bagassosis. Rev. mex. Tuberc. **7**, 391—396 (1945).

Moine, D. V. le: Bagasse disease of lungs. Radiology **49**, 556—567 (1947).

Sodeman, W. A., and R. L. Pullen: Bagasse disease of the lung. New Orleans med. surg. J. **95**, 558 (1943). — Arch. intern. Med. **73**, 365—374 (1944).

Dr. K. Salfelder,
Prof. de Anatomia Patológica, Universidad de Los Andes,
Hospital Los Andes, Mérida (Venezuela) S.A.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 247—257 (1960)

Aus der Röntgenabteilung des Krankenhauses Leninstraße, Karl Marx-Stadt (Chefarzt: Dr. med. G. Jacob) und der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Lüdenscheid (Leitender Arzt: Dr. med. habil. W. Höpker)

Das Verhalten des Bronchialbaumes bei der Asbestlungenfibrose

Von

G. Jacob, Karl Marx-Stadt und H. Bohlig, Lüdenscheid

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 6. August 1960)

Bei der Lungenasbestose sind die Möglichkeiten der bronchographischen Untersuchung bisher offenbar nicht in größerem Umfang eingesetzt worden (Jacob). Dies mag seine Ursache im begrenzten Auftreten dieser Berufskrankheit haben, die in Deutschland normalerweise nur an Orten mit Asbestindustrie zur Beobachtung kommt. Trotzdem ist es verwunderlich, daß gerade aus den Zentren der asbestverarbeitenden Industrie einschlägige Mitteilungen fehlen, obwohl einmal die Asbestose nach einer weitverbreiteten Ansicht mit einer hohen Lungenkrebsmortalität belastet ist (Böhme, Boemke, Doll, Holstein, Nordmann u.a.) und zum anderen ausgedehnte bronchographische Untersuchungen bei einer anderen Staublungenerkrankung, der Silikose, gezeigt haben, daß gerade die Bronchographie geeignet ist, bei den häufig zu beobachtenden Diskrepanzen zwischen Funktionsausfällen und dem wenig eindrucksvollen Röntgenbild (Fischedick; Schinz und Cocchi; Worth; Worth und Heinz; Zorn und Worth; Zanetti und Romagnoli) wichtige Befunde auch schon bei disseminierten Krankheitsfällen zu liefern (Bohlig).

Bohlig, Jacob und Müller haben in Fortführung der Arbeiten von Saupe u.a. darauf hingewiesen, daß bei der Asbestose die geschilderten Diskrepanzen in noch stärkerem Maße als bei der Silikose zu verzeichnen sind und immer wieder in Gutachtensfällen zu Schwierigkeiten führen, da die röntgenologisch zunächst so sehr viel unscheinbarere Asbestose doch schon frühzeitig zu beachtlichen meßbaren Funktionsausfällen führen kann.

Zum besseren Verständnis der bei Asbestosen zu erwartenden bronchographischen Befunde ist es wichtig, sich vor Augen zu führen, daß die Asbestfibrose der Lungen kein definierter Zustand sondern ein von vielen Kräften bestimmtes Krankheits*geschehen* mit dem Endpunkt der kardio-pulmonalen Insuffizienz ist, das zwar pathogenetisch noch unbefriedigend geklärt (Bohlig, Jacob und Müller), aber dafür anatomisch

wohldefiniert ist (di Biasi, Boemke, Gloyne, McDonald, Stewart u.v.a.). Die Fibrose führt über Bindegewebsvermehrung und Schrumpfung zu einer erheblichen Einengung der Atemfläche und einem Elastizitätsverlust des Lungenorgans. Der Schwund der natürlichen Elastizität des Parenchyms erfährt durch die bis zu fingerstarken Pleuraschwarten, die häufig zu Verkalkungen neigen (Bohlig, Jacob und Müller; Fehre; Frost, Georg und Møller; Jacob und Bohlig), eine zusätzliche Verstärkung und bei der Häufigkeit komplizierter Begleitentzündungen (Bohlig, Jacob und Müller) können Rückwirkungen auf den Bronchialbaum nicht ausbleiben.

Da das Bronchialsystem wie auch andere Organe des Körpers auf die verschiedensten Reize nur mit einer relativ beschränkten Zahl von röntgenologisch erkennbaren Symptomen antworten kann (Huzly und Böhm), bestand von vornherein Klarheit darüber, daß radiologisch gesehen keine grundlegend neuen Gesichtspunkte zu erwarten waren. Immerhin hat aber eine systematische Durchuntersuchung von geeigneten Asbestosefällen in den letzten 2 Jahren mit zunehmender Fallzahl gezeigt, daß für die vorwiegend in den Unterfeldern lokalisierte Asbestose immer wiederkehrende charakteristische Befunde zu erheben waren, die es erlauben, im Einzelfall Ursachen für die gefundenen Funktionsausfälle glaubhaft zu machen, zumal eine Staublungenerkrankung nicht nur elektiv auf die Luftwege sondern ebenso auf die Gefäße des kleinen Kreislaufes funktionsmindernd einwirkt, wie aus den schönen Untersuchungen von Bolt, Stanischeff und Zorn; Worth und Zorn u.a. für die Silikose bekannt ist. In dieser Hinsicht können die Verhältnisse bei der Asbestose ganz analog wie bei der Silikose vorausgesetzt werden; lediglich die Lymphgefäße sind bei beiden Erkrankungen unterschiedlich beansprucht, da die Asbestfibrose nicht ursächlich an die Verstopfung der Lymphbahnen mit Staubzellen usw. gebunden ist und gewöhnlich freie Lymphbahnen und Lymphknoten aufweist.

Wie nachteilig für die Funktion und damit für die Lebenserwartung der Asbestosekranken die Wirkung der schrumpfenden Fibrose auf die übrigen Hohlorgane des Lungenparenchyms ist, kann z.B. daraus abgelesen werden, daß im Krankengut von Bohlig, Jacob und Müller unter 29 an Rechtsinsuffizienz verstorbenen Asbestosekranken 9 zu Lebzeiten so geringe Röntgenzeichen aufzuweisen hatten, daß sie gutachterlich als „Asbestose 0—I" oder „I" klassifiziert worden waren (in 6 Fällen autoptische Sicherung der Asbestose!).

Die bronchographischen Untersuchungen beleuchten die Beeinträchtigung des Bronchialbaumes durch das grundsätzlich gleichartige Geschehen und lassen damit auch Rückschlüsse auf die Atemfunktion gewinnen.

Bezüglich der Technik der Bronchographie und etwa zu beachtender Kontraindikationen kann auf das einschlägige Schrifttum verwiesen

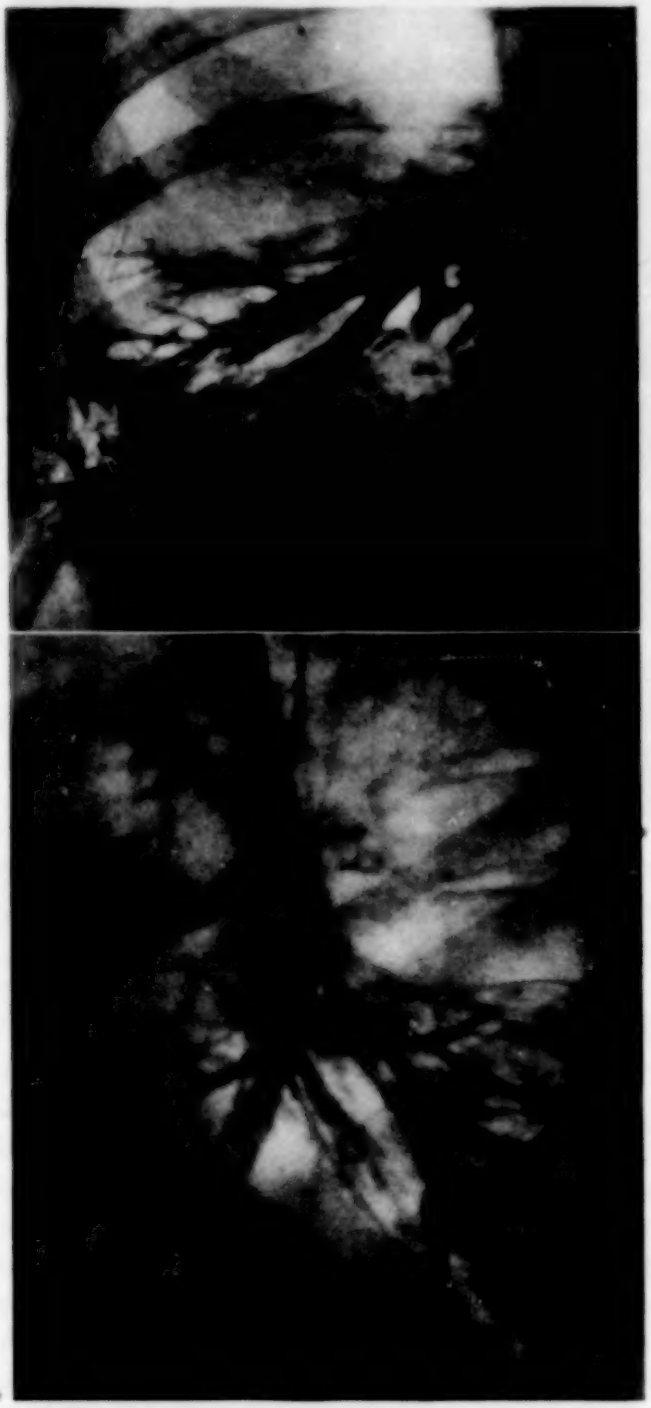
werden (ANACKER; FISCHER; LINK und STRNAD; DI RIENZO; STUTZ und VIETEN). Als Oberflächenanaestheticum wurde das Exofalicain der Firma VEB Fahlberg-List, Magdeburg, verwandt. Es handelt sich hierbei um eine sterilisierte 1%ige Falicain-Lösung. Das Falicain (= 4-Propoxyphenylpiperidinäthylketonhydrochlorid) ist seit Jahren als Oberflächenanaestheticum eingeführt und hat sich bereits zur Schleimhaut-

Abb. 1. R. W., ♂, 52 Jahre. Nach 8jähriger Tätigkeit als Asbestweber Husten, Auswurf und Atemnot. Bestätigte Gutachtendiagnose: Asbestose I—II (3f/2f Asbest). Beiderseits basal starke Pleuraverschwartung. Die Bronchographie des rechten Unter- und Mittellappens ergibt starke Schrumpfung. Das *Bronchogramm* bei transversalem Strahlengang zeigt anormale *Bündelung* der Segmentbronchien; der Winkel zwischen den Lappenbronchien ist ebenfalls verkleinert. Die überwiegend nach dorsal ziehenden kleineren Unterlappenbronchialäste sind wie die Reiser eines gebrauchten Reisigbesens nach hinten oben durchgebogen: *Kehrbesenphänomen*. Nur geringfügige zylindrische Erweiterungen einzelner kleinerer Bronchien

anaesthesie für die Bronchographie bewährt, nicht zuletzt weil es wirksamer und weniger toxisch ist als die Cocain-Derivate (BOHLIG; KÜSTNER u.a.). Bei den Bronchographien war immer mit durchschnittlich 6 ml der 1%igen Lösung auszukommen, mehr als 7,5 ml wurden in keinem Falle benötigt. Zwischenfälle traten nicht auf.

Nachdem sich die neuen Kontrastmittel-Suspensionen (BESSLER; GOMBERT und HOFFMANN; PFEIFER und SEIDEL u.a.) besonders auch für die Exploration Staublungenkranker (BOHLIG) bewährt hatten, wurden auch die Bronchographien bei den Asbestosen jeweils mit 20 ml Propyliodon und gezielt mit dem Metraskatheter durchgeführt. Die notwendigen Kontrastmittelmengen wurden in dankenswerter Weise durch

die Cilag AG Schaffhausen in ausreichenden Mengen zur Verfügung gestellt. Die bronchographischen Befunde selbst sind in ihrer bezeichnenden Konstanz am besten aus den Abb. 1—6 zu ersehen. In den Bildlegenden sind der Anschaulichkeit wegen neben kurzen anamnestischen Daten und den Gutachtendiagnosen nach der in Deutschland üblichen Stadieneinteilung (Saupe) in Klammern auch die Stenogrammformeln der von Bohlig, Jacob und Müller vorgeschlagenen erweiterten internationalen Staublungenklassifikation angegeben.



a

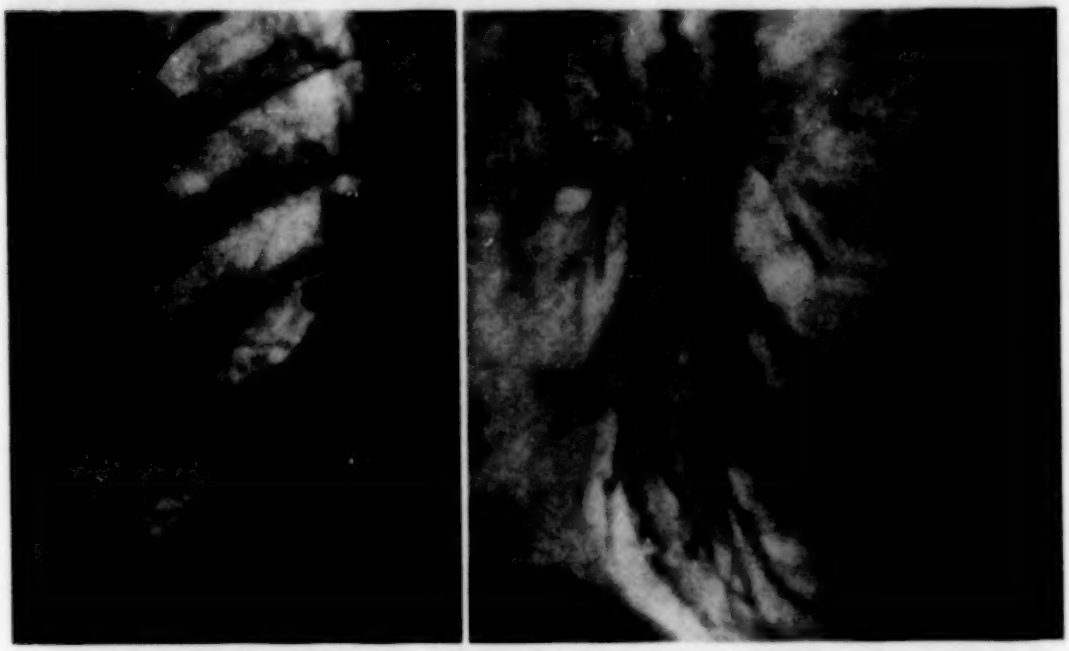
b

Abb. 2a u. b. H. Sch., ♂, 55 Jahre. Nach 31jähriger Tätigkeit als Bremsbelagpresser in einem Asbestbetrieb bestätigte Gutachtendiagnose: Asbestose II (3f/1f Asbest). Erwerbsminderung 30%. Das Thoraxübersichtsbild ergibt außerdem ausgedehnte Pleuraverdickungen beiderseits. Die *Bronchogramme* des rechten Unterlappens bei sagittalem (a) und transversalem (b) Strahlengang zeigen *Bündelung* der Segmentbronchien im Bereich der schrumpfenden Asbestfibrose. Die Fixation und Durchbiegung der kleinen peripheren Bronchien — „Kehrbesenphänomen" — in Nähe der als Begleitsaum zur Brustwand erkennbaren Pleuraverschwartung ist noch ausgeprägter als im Falle der Abb. 1

Die bronchographischen Zeichen selbst sind, wie gesagt, nicht neu (Fischer; Kautzky; Reboul, Martin und Castaing; Stutz; Teschendorf u. v. a.), verdienen aber besonders im Vergleich mit ähnlichen Röntgenzeichen bei der Silikose eine ausführlichere Würdigung.

Am auffälligsten ist zunächst das von Jacob

schon beschriebene „Kehrbesenphänomen", das mit der Umkehr der Verlaufsrichtung der gebündelten kleineren Bronchien in der Peripherie der Lungenbasis mit deutlicher Verlagerung des postero-basalen Segmentes häufig zu finden ist (Abb. 1—3) und seine Ursache offenbar in der massiven Pleuraverschwartung hat. HECKMANN hat bei Pleura-



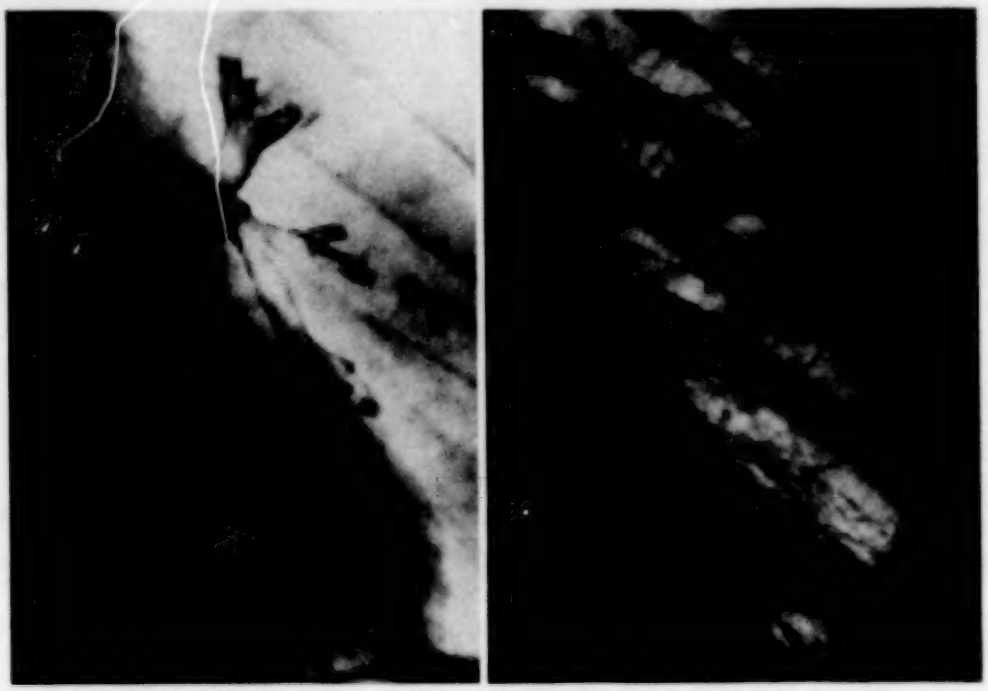
a b

Abb. 3a u. b. B. H., ♂, 60 Jahre. 1925—1931 Asbestweber. Seit 10 Jahren Atembeschwerden. Bei Begutachtung erhebliche Minderung der Atemfunktion. Bestätigte Gutachtendiagnose: vorwiegend rechtsseitig entwickelte Asbestose III (B2f/X Asbest) mit massiver, teilweise verkalkter Pleuraschwarte. Das *Detailbild* der rechten Lunge (a) zeigt neben der intrapulmonalen Verschwielung die erhebliche Pleuraverdickung. Das *Bronchogramm* (b) des rechten Unterlappens ergibt neben dem Kehrbesenphänomen in Höhe der dicken dorsalen Pleuraschwarte noch schwere deformierende Wandveränderungen (perlschnurähnliche Kaliberschwankungen) der Unterlappensegmentbronchien und eine deutliche Überspreizung der kompensatorisch nach caudal verzogenen, hier nur teilgefüllten Oberlappenbronchien

verschwartungen und chronisch-entzündlichen subpleuralen Veränderungen anderer Genese früher ähnliche Erscheinungen beschrieben, so daß auch hier kein für die Asbestose pathognomonisches Zeichen aufgestellt werden kann: trotzdem ist die Häufigkeit dieses sonst wenig gesehenen Befundes bei Asbestosen bemerkenswert.

In allen untersuchten Fällen (s. Abb. 1—6) fehlen nicht die unter dem Begriff der „Bronchitis deformans" zusammengefaßten Befunde wie „perlschnurartige Kaliberschwankungen", „Füllungsbilder der Schleimhautdrüsen (Abb. 4b)" usw. Hauptfundorte dieser Symptome waren analog der Ausbreitung der Lungenfibrose die abhängigen Lungenpartien. Auch die bei dem Charakter der Lungenerkrankung zu erwartenden Bronchialerweiterungen waren nachweisbar, wenngleich in einem

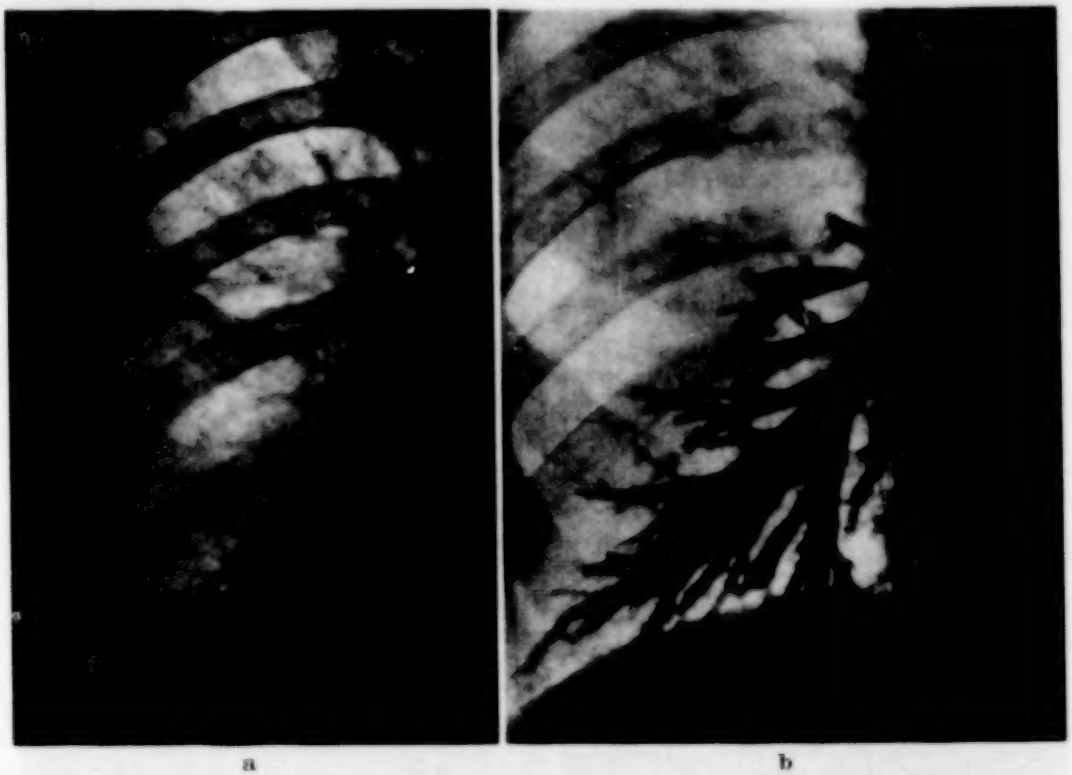
gewissen Gegensatz zur Silikose die Bronchiektasenbildung wesentlich weniger auffällig war, sogar bei fortgeschrittener verschwielender Asbestose (Abb. 3b), und deutlicher die zylindrische Erscheinungsform bevorzugte; sackförmige Bronchiektasen wurden nur sehr selten beobachtet. Gemäß den Erfahrungen aus der Klinik der Staublungenerkrankungen konnten spastische Bronchuseinengungen sowohl generalisiert als auch lokalisiert beobachtet werden.



a b

Abb. 4a u. b. G. K., ♂, 41 Jahre. Drei Jahre lang Asbestspinner, 10 Jahre lang Asbestpresser. Bestätigte Gutachtendiagnose: Asbestose I (1f/1f Asbest) bei nur geringer Pleuraverschwartung. Da nur leichte Einschränkung der Atemfunktion Erwerbsminderung 20%. Das Bronchogramm des linken Unterlappens (a) ergibt nur geringe Bündelung bei beginnender Schrumpfung. Leichte Kaliberschwankungen und die Kontrastfüllung einzelner Schleimdrüsenausführungsgänge sprechen für sekundäre Wandveränderungen – beginnende deformierende Bronchitis. Bei Durchleuchtungskontrolle zeigt das sehr langsame Vorrücken des Kontrastmittels zur Peripherie den mangelhaften inspiratorischen Sog als Ausdruck einer Belüftungsstörung an. Das Bronchogramm 24 Std post bronchogr. (b) beweist mit den deutlichen Propylioden-Resten eine Resorptionsverzögerung

Die durch die Bronchographie zu gewinnenden Einblicke in die Belüftungsfunktion der Bronchien (di Rienzo; Stutz; Stutz und Vieten) ergaben eine Störung bei $^1/_5$ der untersuchten Fälle. Noch häufiger kamen Störungen der Kontrastmittelresorption (Abb. 4) zur Beobachtung: die wasserlöslichen Suspensionen werden nur teilweise expektoriert, die jodhaltigen, kontrastgebenden Anteile werden größtenteils über Blutbahn und Nieren ausgeschieden, so daß die verzögerte Kontrastmittelresorption bei etwa 25% der Untersuchten mit als ein Zeichen der Behinderung des kleinen Kreislaufes durch die Asbestose angesehen werden kann. Dabei traten diese Erscheinungen bei den sog. „leichten" Asbestosen, also den Röntgenstadien etwa I, noch häufiger auf. Der



a b

c

Abb. 5a—c. M. H., ♂, 52 Jahre. 18 Jahre Bremsbelagschleifer in einem Asbestwerk. Leichte Atembeschwerden. Lungen physikalisch o. B. Bestätigte Gutachtendiagnose (a): Asbestose I—II (2f/2f Asbest). Erwerbsminderung 20 %. Die Bronchogramme des rechten Unterlappens (b und c) lassen eine geringfügige Bündelung des eben erkennbar schrumpfenden Unterlappens mit leichten Zeichen einer deformierenden Bronchitis erkennen. Einzelne zylindrische Bronchiektasien. Da keine Pleuraverdickung auch kein Kehrbesenphänomen

Abtransport des Kontrastmittels geschieht aus Gründen der Kreislaufbehinderung auch so langsam, daß es nicht zu einer Darstellbarkeit des abfließenden Kontrastmittels in den Lymphbahnen und Venen gekommen ist („Lympho- und Venographie nach Lenzi"). Wieder im Gegensatz zur Silikose steht das völlige Fehlen von Stenosen größerer Bronchien. Die diffuse Asbestfibrose der Lungen, die zusätzlich in den

ausgedehnten Pleuraschwarten fixiert ist, zeichnet sich offensichtlich durch ein stabileres Gleichgewicht der Zugkräfte vor der Silikose aus, deren Bindegewebsmassen im Lungenparenchym weniger breitbasig fixiert sondern eher aufgehängt erscheinen und darum leichter z. B. zentripetalen Zugkräften ausgeliefert sind. Eine eigentliche Schwielenwanderung,

a b

Abb. 6a u. b. R. P., ♂, 53 Jahre. Nach 8 Jahren als Asbestweber und 2 Jahren als Bremsbelagschleifer erhebliche Atembeschwerden. Bei Begutachtung starke meßbare Funktionsausfälle; Erwerbsminderung 50 %. Der Röntgenbefund ist zunächst wenig eindrucksvoll (a linke Lunge): Asbestose I—II (2f/1f Asbest). Die wegen der auffälligen Diskrepanz angesetzte Bronchographie (b, seitenverkehrt) zeigt durch die Bündelung der Unterlappensegmentbronchien die erhebliche Schrumpfung des linken Unterlappens bei schwerer Belüftungsstörung und deformierender Bronchitis auch im Lingulabereich an

wie sie bei der Silikose zu Verschlüssen von ganzen Lappenbronchien führen kann (Bohlig), kommt bei der Asbestose nicht vor.

Wenn die in Staublungen sich bildenden Bindegewebsmassen zur Schrumpfung, Narbenzug und damit zur Schwielenbildung neigen, so führen sie zu einem Leitsymptom, nämlich der Verziehung (Distorsion) des Bronchialbaumes. Die Distorsion macht sich durch ein sehr charakteristisches Merkmal im Bronchogramm bemerkbar, und zwar durch die Bündelung der jeweils die verschwielenden Lungenpartien versorgenden Segmentbronchien (Abb. 1—6), während die Bronchialverzweigungen der weniger fibrotischen Restlunge im Ausgleich regelmäßig eine Überspreizung erfahren. Der sicherste Ausdruck einer solchen Verschwielung im Bronchialbaum ist die Änderung der natürlichen Abgangswinkel der

Lappen- und Segmentbronchien, wie sie schematisch in Abb. 7 für den Normalfall einerseits (b) und die Silikose und Asbestose (b und c) andrerseits zusammengestellt sind. Verkleinerung der Abgangswinkel führt zur *Bündelung*, Vergrößerung zur *Überspreizung* der Äste des Bronchialbaumes. Meist finden sich *beide* Symptome im gleichen Lungenflügel (Abb. 1), wobei die Bündelung bei der Asbestose im Regelfall die Unter- und Mittellappen oder in der linken Lunge die Lingulasegmente, bei der Silikose aber die Oberlappen betrifft, und die Überspreizung sich jeweils gegenteilig verhält, wie Abb. 7 zeigt.

a b c

Abb. 7a—c. Grobschematische Darstellung der Bronchialverzweigungen der rechten Lunge in p.a.-Projektion beim Gesunden (b) und von Endzuständen schrumpfender Verschwielung bei Silikose (a) und Asbestose (c). Schwielengebiete sind schraffiert; pleurale Veränderungen nicht eingezeichnet. Beachte die Änderungen der Abgangswinkel an den Teilungsstellen der Bronchien mit der Polarität von Bündelung und Überspreizung

Da es bei der Asbestose nicht zur Hilusverschwielung kommt, werden Auslöschphänomene des Reliefs der großen Bronchien und Aufbiegungen der normalerweise scharfrandigen Bronchuslippen nicht beobachtet. Diese Symptome sind den Staublungen mit Verödung des Lymphapparates und Verschwielung der Lungenwurzeln (DI BIASI, BOHLIG) vorbehalten, die ja so massiv sein können, daß manche Autoren den gleichzeitig an Lungenkrebs leidenden Silikosekranken eine längere Lebenserwartung wegen dieses Verschlusses eines Metastasierungsweges nachsagen (SMITH). Bei der Asbestose fehlt diese freilich sehr fragwürdige „Krebssicherung", was sich leider durch kurze Überlebenszeiten des Asbestkrebskranken (BOHLIG, JACOB und MÜLLER) und normale Reliefdarstellung der hilusnahen Bronchusabschnitte im Bronchogramm unkomplizierter Asbestosen ausweist.

Zusammenfassung

Es werden bronchographisch erfaßbare pathologische Veränderungen am Bronchialbaum Asbestosekranker beschrieben, die Einblicke in den Mechanismus der Funktionsminderung gestatten und charakteristische Merkmale besonders auch im Unterschied zur Silikose erkennen lassen.

Literatur

ANACKER, H.: Lungenkrebs und Bronchographie. Stuttgart 1955.

BESSLER, W.: Propyliodon-Cilag, ein neues Kontrastmittel für die Bronchographie. Fortschr. Röntgenstr. **83**, 553 (1955).

BIASI, W. DI: Zur pathologischen Anatomie der Lungenasbestose. Arch. Gewerbepath. **8**, 139 (1938).

Böhme, A.: Asbestose und Lungencarcinom. I. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **17**, 384 (1959).

Böhme, A.: Asbestose und Lungencarcinom. II. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **17**, 457 (1959).

Boemke, F.: Asbestosis und Lungenkarzinom. Frankfurt. Z. Path. **57**, 569 (1943).

Boemke, F.: Das Lungenkarzinom in der Asbeststaublunge. Med. Mschr. **7**, 77 (1953).

Boemke, F.: Lungencarcinom bei Asbeststaublunge. Zbl. allg. Path. path. Anat. **90**, 240 (1953).

Bohlig, H.: Fortschritte auf dem Gebiet der Oberflächenanästhesie für die gezielte Lungenkrebsdiagnostik. Zbl. Chir. **79**, 1143 (1954).

Bohlig, H.: Zur Distorsion des Bronchialbaumes bei Silikose. Fortschr. Röntgenstr. **88**, 526 (1958).

Bohlig, H., G. Jacob u. H. Müller: Die Asbestose der Lungen. Stuttgart 1960.

Bohlig, H., G. Jacob u. H. Müller: Vorschlag zu einer Erweiterung der Internationalen Silikose-Klassifikation für alle Staublungenerkrankungen. Fortschr. Röntgenstr. **92**, 562 (1960).

Bohlig, H., G. Jacob u. H. Müller: Praktische Erfahrungen mit der erweiterten Staublungenklassifikation bei diffusen gewerblichen Lungenfibrosen. Fortschr. Röntgenstr. **93**, H. 3 (1960).

Bolt, W., A. Stanischeff u. O. Zorn: Die selektive Angiographie der Lungengefäße. Münch. med. Wschr. **93**, 305 (1951).

Doll, R.: Mortality from lung cancer in asbestos workers. Brit. J. industr. Med. **12**, 81 (1955).

Fehre, W.: Über doppelseitige Pleuraverkalkungen infolge beruflicher Staubeinwirkungen. Fortschr. Röntgenstr. **85**, 16 (1956).

Fischedick, O.: Bronchographische Befunde bei schweren Silikosen. Vortrag Rhein.-Westfäl. Röntgenges. 8. 11. 1952.

Fischer, F. K.: Beitrag zur Kenntnis der Veränderungen im Bronchogramm bei chronischer Bronchitis. Fortschr. Röntgenstr. **72**, 653, 659 (1949/50).

Fischer, F. K.: Bronchialbaum, Technik der Bronchographie. In H. R. Schinz, W. E. Baensch, E. Friedl u. E. Uehlinger, Lehrbuch der Röntgendiagnostik, 1952. 5. Aufl. Stuttgart.

Fischer, F. K.: Anästhesieprobleme bei der Bronchographie mit wasserlöslichen, viskösen Kontrastmitteln. Fortschr. Röntgenstr. **79**, 581 (1953).

Frost, J., J. Georg and P. F. Moller: Asbestosis with pleural calcification among insulation workers. Dan. med. Bull. **3**, 202 (1956).

Gloyne, S. R.: The morbid anatomy and histology of asbestosis. Tubercle (Lond.) **14**, 139 (1933).

Gloyne, S. R.: Pathology. In A. J. Lanza 1938.

Gombert, H. J., u. R. Hoffmann: Propyliodon-Chag, eine isotonische wäßrige Kontrastmittelsuspension für die Bronchographie. Fortschr. Röntgenstr. **83**, 550 (1955).

Heckmann, K.: Das Schicksal des Lungenherdes im Röntgenbild. Fortschr. Röntgenstr. **71**, 552 (1949).

Holstein, E.: Lungenkrebs bei chronischen, gewerblichen Lungenschädigungen. Zbl. inn. Med. **62**, 569 (1941).

Holstein, E.: Grundriß der Arbeitsmedizin, 3. Aufl. Leipzig 1958.

Huzly, A., u. F. Böhm: Bronchus und Tuberkulose. Stuttgart 1955.

Jacob, G.: Bronchographische Befunde bei der Asbestlungenfibrose, Verh. Ber. 41. Tagg der Dtsch. Röntgenges. 1960, Freudenstadt.

Jacob, G., u. H. Bohlig: Die röntgenologischen Komplikationen der Lungenasbestose. Fortschr. Röntgenstr. **83**, 516 (1955).

Kautzky, A.: Neuere bronchographische Ergebnisse bei Ektasien der Bronchien. Fortschr. Röntgenstr. **54**, 219, 345 (1936).

Kautzky, A.: Grenzen bronchographischer Diagnostik der beginnenden Bronchiektasenbildung. Fortschr. Röntgenstr. **57**, 168 (1938).

Küstner, W.: Über Falicain als neues Oberflächenanästhetikum in der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde. Z. ärztl. Fortbild. **48**, 67 (1954).

Lenzi, M.: Nuovi orientamenti e possibilita della broncografia con un mezzo di contrasto riassorbile. Premeste per una diagnostica broncografia funzionale. Radiologica (Roma) **6**, 21 (1950).

Link, R., u. F. Strnad: Tumoren des Bronchialsystems. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

McDonald, S.: Histology of pulmonary asbestosis. Brit. med. J. **1927 II**, No 3491, 1025.

Nordmann, M.: Der Berufskrebs der Asbestarbeiter. Z. Krebsforsch. **47**, 288 (1938).

Pfeifer, W., u. K. Seidel: Erfahrungen mit der Propyliodon-Bronchographie. Med. Klin. **53**, 293 (1958).

Reboul, J., P. L. Martin et R. Castaing: Les signes bronchographiques des bronchites segmentaires. J. Radiol. Electrol. **31**, 225 (1950).

di S. Rienzo: Radiologic exploration of the bronchus. Springfield, Ill. 1949.

Saupe, E.: Röntgenatlas der Asbestose der Lungen. Leipzig 1938.

Schinz, H. R., W. E. Baensch, E. Friedl u. E. Uehlinger: Lehrbuch der Röntgendiagnostik, 5. Aufl. Stuttgart 1952.

Schinz, H. R., u. U. Cocchi: Das Bronchogramm bei Silikose. Vjschr. naturforsch. Ges. Zürich, Beih. 2/3, Über die Silikose, Teil II. Zürich 1950.

Smith, R. A.: Lung cancer in coal miners. Brit. J. industr. Med. **16**, 319 (1959).

Stewart, M. J.: Pulmonary asbestosis. Brit. med. J. **1928**, No 3536, 675.

Stutz, E.: Bronchographische Beiträge zur normalen und pathologischen Physiologie der Lungen. Fortschr. Röntgenstr. **72**, 129, 309, 447 (1949/50).

Stutz, E., u. H. Vieten: Die Bronchographie. Stuttgart 1955.

Teschendorf, W.: Über Bronchitis. Dtsch. med. Wschr. **1953**, 1009.

Worth, G.: Bronchographische Studien bei Silikose. Beitr. Silikose-Forsch. H. 17 (1952).

Worth, G.: Staublungen im Tomogramm und Bronchogramm. Ref. Tuberk.-Arzt **6**, 488 (1952).

Worth, G.: L'arbre broncho-vasculaire dans la silicose et silicotuberculose. Journées Françaises de Pathologie Minière. Paris 1952.

Worth, G., u. W. Heinz: Über Bronchialveränderungen bei der Silikose und Silikotuberkulose. Fortschr. Röntgenstr. **78**, 263 (1953).

Worth, G., u. E. Schiller: Die Pneumokoniosen. Köln 1954.

Worth, G., u. O. Zorn: Die Bedeutung der selektiven Angio- und Bronchographie für die Beurteilung der Silikose. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **13**, 285 (1954).

Zanetti, E., et M. Romagnoli: Résultats de l'examen bronchographique effectué sur un groupe de silicotiques. Bronches **4**, 359 (1954).

Zorn, O., u. G. Worth: Staublungen im Röntgenbild. Köln 1952.

Dr. G. Jacob,
Karl Marx-Stadt, Zeisigwaldstr. 101

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 258—285 (1960)

Aus dem Hygienischen Institut der Medizinischen Universität Pécs (Ungarn)
(Vorstand: Prof. Dr. Lajos Kun)

Die Beziehungen zwischen der Betriebsmorbidität und den Arbeitsverhältnissen

Von

I. Könegyi, L. Kun und E. Mérö, Pécs

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 25. Juli 1960)

Der Einfluß der Berufsumstände auf Häufigkeit und Art der Erkrankungen wird im Schrifttum der letzten Jahre durch immer mehr Feststellungen gestützt[1, 3, 5, 8, 9, 15]. Über die Analyse der Erkrankungsumstände der in einzelnen Betrieben oder in gewissen typischen Arbeitsstätten Arbeitenden stehen uns jedoch weniger Daten zur Verfügung. Im Hygienischen Institut von Pécs sind wir seit längerer Zeit bestrebt, die Beziehungen zwischen den Arbeitsverhältnissen und der Morbidität an Hand von Lokaluntersuchungen zu klären.

In bezug darauf, daß die Gestaltung der Morbiditätsdynamik durch die Berufstätigkeit oder durch die Arbeitsverhältnisse in entscheidender Weise beeinflußt wird, verweisen wir auf die in jüngster Zeit erschienene Monographie des Hygienischen Institutes in Pécs, aus der sich der Einfluß der Bergwerksverhältnisse auf die Morbidität in recht anschaulicher Weise ergibt[9].

Die vorliegende Abhandlung hatte den Zweck, in mehreren Industriegebieten von Pécs die Wirkung der Beschäftigungsverhältnisse auf die Erkrankungsumstände der Arbeiter eingehend zu untersuchen. Es ist nämlich offenbar, daß derartige Forschungen für die Betriebsorganisation und für die Gesundheitsfürsorge der Betriebsarbeiter als Richtschnur dienen können. Es ist ferner auch offenbar, daß die betriebshygienische Organisation und die sanitäre Versorgung hinter der industriellen Entwicklung nicht zurückbleiben dürfen.

Zum Zwecke unserer Untersuchungen wählten wir folgende 4 Pécser Betriebe: die Lederfabrik, das Kokswerk, die Porzellanfabrik und die Maschinenfabrik. In den vorerwähnten 4 Betrieben sammelten wir die Erkrankungsziffern im Zeitraume von 1954—1956. Als Grunddokumentation unserer Datensammlung dienten die Personalkarten und die Krankenkassenbücher der betriebsärztlichen Ambulanzen, wobei wir auch die einschlägigen Daten der Lohnverrechnungsabteilung verwerteten.

Wir teilten die mit Arbeitsunfähigkeit einhergehenden Erkrankungsfälle — der im Pécser Hygienischen Institut gebräuchlichen Praxis gemäß — in die folgenden 11 Krankheitsgruppen ein:

I. Krankheiten der Haut.
II. Krankheiten der Atmungsorgane.

III. Krankheiten der Verdauungsorgane.
IV. Krankheiten der Kreislauf- und Blutbildungsorgane.
V. Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane.
VI. Erkältungskrankheiten.
VII. Infektionskrankheiten.
VIII. Krankheiten der Bewegungsorgane.
IX. Augen-, Ohren- und Nasenkrankheiten.
X. Betriebsunfälle.
XI. Sonstige Krankheiten.

Die Gruppierung erfolgte in den Krankheitsgruppen VI, VII und X je nach der Krankheitsursache (Erkältung, Infektion, Betriebsunfall), in den übrigen Gruppen dagegen je nach der Lokalisation der Erkrankung. Wo dies durch die Eintragungen ermöglicht wurde, bevorzugten wir die Einteilung je nach der Krankheitsursache, so gruppierten wir z. B. die Augenverletzungen nicht unter die Augenkrankheiten, sondern unter die Unfälle ein; die Hepatitis epidemica teilten wir in die Gruppe der Infektionskrankheiten ein und zählten sie nicht zu den Erkrankungen der Verdauungsorgane usw. Es sei erwähnt, daß wir — gerade um die Merkmale der Betriebsmorbidität besser veranschaulichen zu können — die Fälle von Normalgeburt und Wochenbett, ferner den 12wöchigen Entbindungsurlaub sowie die wegen der Pflege von Kindern unter 1 Jahr registrierten Krankenkassenfälle aus dem gesammelten Material ausmerzten und diese im Laufe der Verarbeitung des Materials außer acht ließen. Auf Grund der vorerwähnten Beobachtungen wurden die Tbc-Erkrankungen nicht in Betracht gezogen, da diese Gruppe für die Morbidität keines Betriebes charakteristisch ist. In die Gruppe XI, d. h. in die der sonstigen Krankheiten, wurden die Erkrankungen des Stoffwechsels, der Inneren Sekretion, des Nervensystems, die Geschwulst-Erkrankungen, die Operationsfälle usw. eingereiht.

In den untersuchten 4 Betrieben kamen im Zeitraume 1954—1956 insgesamt 7717 mit Arbeitsunfähigkeit verbundene Erkrankungsfälle vor. Die untenstehenden Daten betreffen das Gesamtmaterial der 3 Jahre. Ein 3jähriges Krankheitsgut ist nämlich — vermöge seiner Masse — zur Feststellung gewisser Gesetzmäßigkeiten eher geeignet. Die prozentuale Verteilung der in den obigen 3 Jahren vorkommenden Erkrankungsfälle der 4 Betriebe zusammen ist je nach Krankheitsgruppe in Tabelle 1 dargestellt.

Aus den Daten und aus Tabelle 1 geht hervor, daß in unseren Betrieben im allgemeinen die *Erkältungskrankheiten am häufigsten* vorgekommen sind. Die prozentuale Beteiligung der Erkältungsfälle im Verhältnis zur Gesamtzahl der Erkrankungen ist derjenigen des Schrifttums analog[9, 1]. Nach den Erkältungskrankheiten folgen die *Betriebsunfälle (18,2%)*, sodann die *Krankheiten der Bewegungsorgane (13,2%)* und die der *Verdauungsorgane (10,0%)*.

Es erscheint zweckmäßig, die Verletzungsfälle, hinsichtlich ihrer großen Anzahl und Bedeutung, sowohl in der Gruppe der „Betriebsunfälle" als auch in derjenigen der „Nichtbetriebsunfälle" zu überprüfen. Von sämtlichen Verletzungen entfallen auf die Nichtbetriebsunfälle 44,8% und auf die Betriebsunfälle 55,2%. Es sei bemerkt, daß die *Augenverletzungen 16,1%* der Betriebsunfälle darstellen. Darauf wollen wir noch zurückkommen. Der hohe Prozentsatz der Nichtbetriebsunfälle

Tabelle 1. *Die prozentuale Verteilung der Erkrankungsfälle mit Arbeitsunfähigkeit je nach Krankheitsgruppen in 4 Pécser Betrieben zusammen (1954—1956)*

Krankheitsgruppen	Erkrankungsfälle		Krankheitsgruppen	Erkrankungsfälle	
	Zahl	%		Zahl	%
I. Hautkrankheiten	704	9,1	VI. Erkältungskrankheiten	1844	23,9
II. Krankheiten der Atmungsorgane	379	4,9	VII. Infektionskrankheiten	44	0,6
III. Krankheiten der Verdauungsorgane	771	10,0	VIII. Krankheiten der Bewegungsorgane	1017	13,2
IV. Krankheiten der Kreislauforgane	374	4,8	IX. Augen-, Ohren- und Nasenkrankheiten	179	2,4
V. Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane	378	4,9	X. Betriebsunfälle	1410	18,2
			XI. Sonstige Krankheiten	617	8,0
			Insgesamt	7717	100,0

läßt sich vermutlich zum Teil darauf zurückführen, daß in einzelnen Betrieben ein bedeutender Teil der Arbeiter in den umliegenden Dörfern wohnt, so daß sie neben der Arbeit im Betrieb auch häusliche, landwirtschaftliche Saisonarbeit verrichten. Die andere Ursache dazu liegt darin, daß in jedem Betrieb eine Sportsektion vorhanden ist; nun aber sind Sportverletzungen — insbesondere bei den Fußballmannschaften — häufig. Durch den Sport ergibt sich, daß Nichtbetriebsunfälle bei Jugendlichen in größerem Prozentsatz vorkommen als im höheren Alter.

Die Gestaltung der Erkrankungsfälle sämtlicher Arbeiter der 4 Betriebe ist je nach Krankheitsgruppe und Geschlecht in Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2. *Die Zahl der Erkrankungsfälle mit Arbeitsunfähigkeit auf 100 Arbeiter, je nach Krankheitsgruppen und Geschlechtern in 4 Pécser Betrieben zusammen (1954—1956)*

Krankheitsgruppen	Erkrankungsfälle auf 100 Arbeiter		Krankheitsgruppen	Erkrankungsfälle auf 100 Arbeiter	
	Männer	Frauen		Männer	Frauen
I. Hautkrankheiten	28,2	18,2	VI. Erkältungskrankheiten	58,0	77,1
II. Krankheiten der Atmungsorgane	15,3	9,4	VII. Infektionskrankheiten	1,6	1,3
III. Krankheiten der Verdauungsorgane	23,1	35,3	VIII. Krankheiten der Bewegungsorgane	38,2	30,9
IV. Krankheiten der Kreislauforgane	11,3	16,5	IX. Augen-, Ohren- und Nasenkrankheiten	7,9	3,2
V. Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane	2,4	33,4	X. Betriebsunfälle	62,1	25,8
			XI. Sonstige Krankheiten	18,1	28,2
			Insgesamt	266,2	279,3

Im Anschluß an die Daten von Tabelle 2 sei bemerkt, daß 35% sämtlicher Arbeitnehmer der untersuchten 4 Betriebe aus Frauen und 65% aus Männern besteht.

Unter den Arbeiterinnen ist — wie ersichtlich — die Erkrankungsfrequenz größer. (Auf 100 Arbeiterinnen entfielen 279,3, auf 100 Arbeiter 266,2 Erkrankungsfälle.) Die größere Erkrankungsfrequenz der Arbeiterinnen ist eine allgemeine Erscheinung[15].

Neben den allgemein bekannten und anerkannten prädisponierenden Momenten (schwächere Konstitution, größere Empfänglichkeit für Krankheiten usw.) ist die größere Häufigkeit der Erkrankungen der Harn- und Geschlechtsorgane hervorzuheben. Nach den Literaturangaben[15] übertrifft indes die Erkrankungsziffer der Frauen die der Männer auch ohne die Erkrankungen der Geschlechtsorgane in bedeutendem Maße. Diese Erscheinung war jedoch in unseren Betrieben nicht zu beobachten; die Zahl der männlichen Erkrankungsfälle war nämlich — mit Ausnahme der Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane — derjenigen der weiblichen überlegen (bei Männern 263,8, bei Frauen 245,9 Fälle). In der Folge werden wir in der Gestaltung der Erkrankungsfälle je nach Betrieb ersehen, daß sich in unserem Material die Ursache des vorerwähnten Unterschiedes in der Erkrankungsfrequenz der männlichen und weiblichen Arbeiter vorzugsweise auf die größere Häufigkeit der Harn- und Geschlechtskrankheiten bei Frauen zurückführen läßt. Als Erklärung dieses Phänomens dient ferner auch die verschieden gestaltete Lebensweise der Männer und Frauen. Die Ruhezeit der Frauen ist nämlich zufolge der im Betrieb und zu Hause geleisteten Arbeiten verkürzt. Dafür scheint auch die literarische Feststellung zu sprechen, wonach die Erkrankungshäufigkeit bei Mädchen und Männern miteinander identisch, bei verheirateten Frauen dagegen wesentlich höher ist[15]. Diese Feststellung findet in unserem Material durch die Untersuchungen je nach Altersstufe und Geschlecht eine Bestätigung (s. Tabelle 3), wonach die Erkrankungszahl der Frauen und Männer im Alter von 15—19 Jahren — auf 100 Arbeiter gerechnet — miteinander nahezu übereinstimmt, während sie bei Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren — im Vergleich zu derjenigen der Männer — bedeutend erhöht ist.

Die Erkrankungsfrequenz der männlichen und weiblichen Arbeiter weicht voneinander in einigen Krankheitsgruppen wesentlich ab. Bei den Männern zeigen die Hautkrankheiten, die Krankheiten der Atmungs-, Bewegungs- und Sinnesorgane, ferner die Betriebsunfälle eine größere Häufigkeit. Bei den Frauen sind dagegen die Erkrankungen der Verdauungs-, Kreislaufs-, Harn- und Geschlechtsorgane, die Erkältungskrankheiten, sowie die übrigen Erkrankungen häufiger anzutreffen. Hinsichtlich der Frequenz der bei den männlichen und weiblichen Arbeitern vorkommenden Erkrankungsfälle zeigt sich auch in der Unfallsgruppe ein sehr bedeutender Unterschied, insofern auf 100 Männer im Vergleich zu den Frauen weit mehr als doppelt soviel Betriebsunfälle entfallen. Der größere Teil der Gesamtverletzungen (57%) betrifft bei den Männern Betriebsunfälle, während bei den Frauen die Mehrzahl (53%) keinen Betriebsunfall darstellt. In Verbindung mit dem letztgenannten Umstand verweisen wir von neuem auf die Hausarbeiten der Arbeiterinnen.

Aus den Daten der Tabelle 3 geht hervor, daß sich die Zahl der auf 100 Arbeiter entfallenden Erkrankungsfälle in den einzelnen Altersstufen verschiedenartig gestaltet. Die Zahl der Erkrankungsfälle steigt

allmählich bis zum Alter von 30—39 Jahren und nimmt sodann von da ab sukzessive ab. In den verschiedenen Altersstufen weicht jedoch die Gestaltung der Erkrankungsfälle der männlichen Arbeiter von derjenigen der Arbeiterinnen wesentlich ab. Wie ersichtlich, finden sich bei den Männern die meisten Erkrankungen im Alter von 40—49 Jahren. Dagegen zeigt bei den Frauen gerade diese Altersstufe die niedrigsten Werte; es kommen bei ihnen im Alter zwischen 20 und 29 sowie zwischen 30 und 39 Jahren die meisten Erkrankungen vor. Bei über 50jährigen Männern nimmt die Zahl der Erkrankungen im Vergleich zur vorhergehenden Altersstufe ausgesprochen ab, während bei den arbeitenden Frauen vom 50. Jahre an ein starker Anstieg zu beobachten ist. Der letztgenannte Umstand läßt sich wohl mit der Klimax und dem postklimakterischen Zustand erklären.

Tabelle 3. *Zahl der mit Arbeitsunfähigkeit einhergehenden Erkrankungsfälle auf 100 Arbeiter, je nach Altersstufe und Geschlecht in 4 Pécser Betrieben zusammen (1954—1956)*

Alter in Jahren	Erkrankungsfälle auf 100 Arbeiter		
	Männer	Frauen	Insgesamt
15—19	233,0	241,6	235,4
20—29	259,0	302,7	275,8
30—39	286,5	302,8	292,2
40—49	310,3	240,0	279,2
Über 50	246,3	279,4	251,3

Nach den Schrifttumsangaben [9, 15, 17] nimmt die Erkrankungsfrequenz im allgemeinen dem Alter parallel zu. Wie ersichtlich, fiel in unserem Material das Maximum der Erkrankungsfälle nicht auf die Gruppe der über 50jährigen, sondern auf die jüngeren (20—29 und 30—39jährigen) Jahrgänge. Beim Deuten dieser Erscheinung ist zu beachten, daß im höheren Alter nur mehr diejenigen eine Arbeit ausführen können, deren Gesundheitszustand dies zuläßt, d.h. die in dem betreffenden Wirkungskreis vollwertige Arbeit zu leisten imstande sind. *Dieser ganze Fragenkomplex mündet in das Problem der Betriebsfürsorge und der richtigen Wahl der Arbeitsstelle und in die Rehabilitationsfrage.* Nach Miskolczy [14] bleiben bei den eine große körperliche Anstrengung erheischenden Arbeiten die Leistungen der über 55jährigen Arbeiter hinter denen der Jugendlichen in bedeutendem Maße zurück; wo jedoch keine große Kraftentfaltung vonnöten ist, sondern Praxis und Erfahrung ausschlaggebend sind, da überragen die Leistungen der Alten die der Jungen. Große körperliche Anstrengung beeinträchtigt nicht nur die Arbeitsleistung, sondern sie vermindert auch die allgemeine Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen Krankheiten. Durch Schaffung hygienischer Arbeitsverhältnisse und Beseitigung zu großer Kraftentfaltung, d.h. Verminderung der Ermüdung, läßt sich ermöglichen, daß auch alte Männer an der Produktion längere Zeitlang aktiv teilnehmen können.

Aus Tabelle 4 ergibt sich, daß die Zahl der Erkrankungen der *Atmungs- und Kreislauforgane* mit zunehmendem Alter in erheblichem Maße wächst.

Die Zahl der *Betriebsunfälle* ist bei den jungen Arbeitern am höchsten; von dieser Altersstufe an nimmt die Unfallhäufigkeit allmählich ab. Im Anschluß an die größere Häufigkeit der Betriebsunfälle im jugendlichen Alter verweisen wir auf die Einübung und auf die Wichtigkeit der Unterweisung in der Unfallverhütung.

Tabelle 4. *Die Verteilung der mit Arbeitsunfähigkeit verbundenen Erkrankungsfälle auf 100 Arbeiter, je nach Altersgruppen in einigen hervorgehobenen Krankheitsgruppen in 4 Pécser Betrieben zusammen (1954—1956)*

Krankheitsgruppen	Die Verteilung der Erkrankungsfälle auf 100 Arbeiter				
	15—19	20—29	30—39	40—49	über 50
	Jahre				
II. Krankheiten der Atmungsorgane . .	8,4	8,3	11,5	14,4	27,8
IV. Krankheiten der Kreislaufsorgane .	3,3	6,8	12,2	16,6	30,5
V. Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane .	8,9	19,0	16,1	12,9	2,2
VIII. Krankheiten der Bewegungsorgane .	16,9	21,5	38,3	62,9	42,6
X. Betriebsunfälle . .	80,9	59,9	48,2	38,1	35,2
Übrige Krankheiten insgesamt . . .	137,5	160,0	166,6	134,0	112,6

Es ist von großem Interesse, daß in unserem Material die Erkrankungsfrequenz *der Bewegungsorgane* im Alter von über 50 Jahren abnimmt. Die an einer solchen Krankheit in höherm Maße Leidenden gehören nämlich entweder bereits zu den Invaliden und leben im Ruhestand oder arbeiten zufolge der Rehabilitation im Büro, als Hofaufräumer, Fahrstuhlführer usw., d.h. sie sind in einen solchen Wirkungskreis versetzt worden, wo sie bei gehöriger Fürsorge auch weiter imstande sind eine Arbeit zu verrichten, so daß sie in der Betriebsstatistik der mit Arbeitsunfähigkeit verbundenen Erkrankungen überhaupt nicht oder nur zum Teil vorkommen.

Die Häufigkeitsziffer dokumentiert sich in den einzelnen Altersstufen bei den Erkrankungen *der Harn- und Geschlechtsorgane* in erwähnenswerter Weise. Die größte Frequenz zeigt sich nämlich im Alter von 20—29 Jahren, sodann in dem von 30—39 Jahren; von da ab ist eine wesentliche Abnahme zu beobachten. Diese Erscheinung läßt sich mit der bereits erwähnten großen Anzahl der Arbeiterinnen unserer Betriebe erklären.

In Abb. 1 wird die *monatliche Verteilung* der Erkrankungsfälle dargestellt. Wie ersichtlich, ist bei den Erkrankungsfällen in den Monaten Januar und September ein gewisser Saisonanstieg wahrnehmbar. Die Zahl der Erkrankungsfälle beginnt bei den Arbeiterinnen früher zu steigen und erreicht einen höheren Grad als bei den männlichen Arbeitern.

Nachstehend sei unser Morbiditätsmaterial in bezug auf die *Krankheitsdauer* überprüft. Hierzu sei darauf hingewiesen, daß in unserem Material der Erkrankungsfälle die Aufnahmefähigkeit der Einheiten eine Verkürzung der Krankheitsdauer zur Folge hat. Wenn z.B. ein

Arbeiter zufolge einer Erkrankung 1 Woche lang arbeitsunfähig wird, sodann nach scheinbarer Heilung nach wenigen Tagen von neuem für eine Woche in den Krankenstand gelangt, so ergeben sich im Grunde genommen 2 Erkrankungsfälle mit einer Krankheitsdauer von je einer

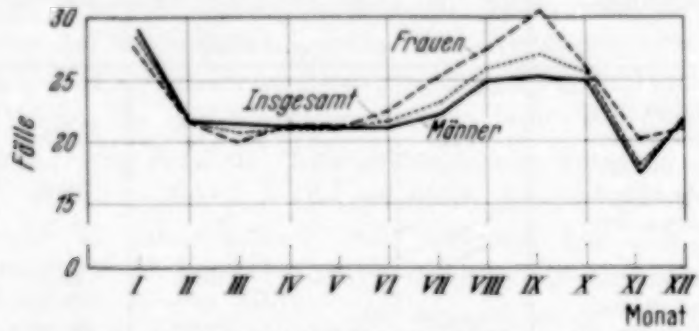


Abb. 1. Die monatliche Gestaltung der Erkrankungsfälle mit Arbeitsunfähigkeit auf 100 Arbeiter, je nach Geschlecht in 4 Pécser Betrieben (1954—1956). Krankheitsgruppen: I. Hautkrankheiten; II. Krankheiten der Atmungsorgane; III. Krankheiten der Verdauungsorgane; IV. Krankheiten der Kreislauforgane; V. Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane; VI. Erkältungskrankheiten; VII. Infektionskrankheiten; VIII. Krankheiten der Bewegungsorgane; IX. Augen-, Ohren- und Nasenkrankheiten; X. Betriebsunfälle; XI. Sonstige Krankheiten

Woche, wobei es sich in Wirklichkeit um die Heilung einer einzigen 15—20tägigen Krankheit handelt. Solche Fälle finden sich insbesondere in der Gruppe der chronischen Erkrankungen.

Die verarbeiteten 7717 Erkrankungsfälle ergaben im Laufe der 3 Jahre (1954—1956) 112277 mit Arbeitsunfähigkeit verbundene Krankheitstage. Die durchschnittliche Krankheitsdauer eines Erkrankungsfalles betrug somit im Laufe der 3 Jahre 14,5 Tage. Auf 100 Arbeitnehmer entfielen in den 3 Jahren 3939 mit Arbeitsunfähigkeit einhergehende Krankheitstage, auf einen Arbeiter demnach 39.

Tabelle 5. *Die Verteilung der Krankheitstage mit Arbeitsunfähigkeit im Verhältnis zur Gesamtzahl der Krankheitstage, je nach Krankheitsgruppe in 4 Pécser Betrieben (1954—1956)*

Krankheitsgruppen	Krankheitstage		Krankheitsgruppen	Krankheitstage	
	Zahl	%		Zahl	%
I. Hautkrankheiten	8700	7,7	VI. Erkältungskrankheiten . . .	10241	9,1
II. Krankheiten der Atmungsorgane .	9558	8,5	VII. Infektionskrankheiten . . .	1153	1,0
III. Krankheiten der Verdauungsorgane	10504	9,4	VIII. Krankheiten der Bewegungsorgane	17157	15,3
IV. Krankheiten der Kreislauforgane .	11763	10,5	IX. Augen-, Ohren- und Nasenkrankheiten	2495	2,2
V. Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane .	5261	4,7	X. Betriebsunfälle . .	20787	18,5
			XI. Sonstige Krankheiten.	14658	13,1
			Insgesamt	112277	100,0

Bezüglich sämtlicher Krankheitstage ist der Prozentsatz der Betriebsunfälle am größten (18,5%). Auch bei den Erkrankungen der Bewegungsorgane ist der Prozentsatz der Krankheitstage hoch (15,3%). Das Vorherrschen der beiden Krankheitsgruppen ist für die Morbidität unserer Betriebsarbeiter kennzeichnend. Ähnliche Angaben finden wir z. B. bei Gruben- und anderen Arbeitern in der Morbiditätsstudie von KUN-FEJÉR[1].

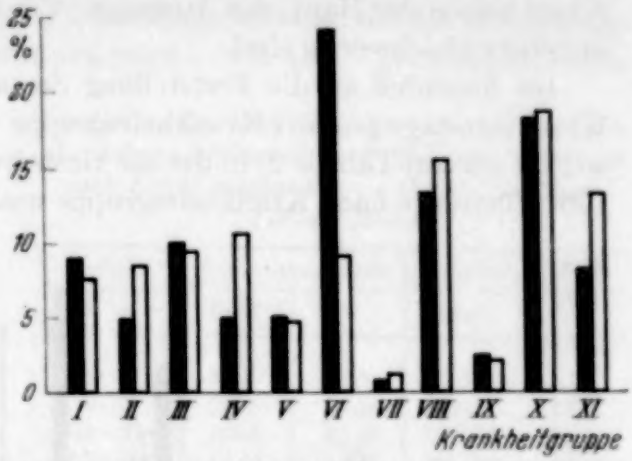


Abb. 2. Die prozentuale Verteilung der Krankheitstage □, der Erkrankungsfälle ■ mit Arbeitsunfähigkeit, je nach Krankheitsgruppe in 4 Pécser Betrieben (1954—1956). (Krankheitsgruppen s. Abb. 1)

Aus den Daten der Tabelle 6 geht hervor, daß die durchschnittliche Krankheitsdauer bei der Gruppe der Kreislauforganerkrankungen am längsten ist; danach folgen die Infektionskrankheiten, die Krankheiten der Atmungsorgane und die übrigen Erkrankungen. Am kürzesten ist die Krankheitsdauer in der Gruppe der Haut- und Erkältungskrankheiten.

Tabelle 6. *Die Reihenfolge der Krankheitsgruppen auf Grund der durchschnittlichen Krankheitsdauer in 4 Pécser Betrieben (1954—1956)*

	Krankheitsgruppen	Durchschnittliche Krankheitsdauer (Tage)		Krankheitsgruppen	Durchschnittliche Krankheitsdauer (Tage)
1.	IV. Krankheiten der Kreislauforgane	31,5	7.	V. Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane	13,9
2.	VII. Infektionskrankheiten	26,2	8.	IX. Augen-, Ohren- und Nasenkrankheiten	13,9
3.	II. Krankheiten der Atmungsorgane	25,2	9.	III. Krankheiten der Verdauungsorgane	13,7
4.	XI. Sonstige Krankheiten	23,8	10.	I. Hautkrankheiten	12,4
5.	VIII. Krankheiten der Bewegungsorgane	16,8	11.	VI. Erkältungskrankheiten	5,6
6.	X. Betriebsunfälle	14,8			
				Durchschnittliche Krankheitsdauer	14,5

Aus Abb. 2 ist ersichtlich, daß die prozentuale Verteilung der Erkrankungsfälle und der Krankheitstage je nach Krankheitsgruppe sich so gestaltet, daß z. B die Krankheitstage der leichter verlaufenden, mithin kurzfristigen, doch in der Masse eine große Gruppe repräsentierenden

Erkältungskrankheiten vom Gesichtspunkte des Arbeitsausfalles mit denen der eine bedeutend geringere Erkrankungsziffer aufweisenden Krankheiten der Haut, der Atmungs-, Verdauungs- und Kreislauforgane ungefähr gleichwertig sind.

Im Anschluß an die Feststellung der auf 100 Arbeiter entfallenden Krankheitstage je nach Krankheitsgruppe und Geschlecht (Abb. 3) verweisen wir auf Tabelle 2, in der die Gestaltung der Erkrankungsfälle auf 100 Arbeiter je nach Krankheitsgruppe und Geschlecht dargestellt wird.

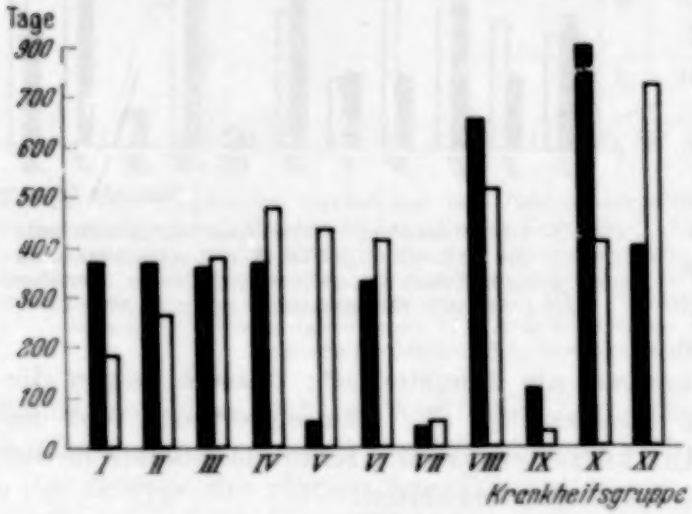


Abb. 3. Die Zahl der Krankheitstage auf 100 Arbeiter (□ Frauen, ■ Männer), je nach Krankheitsgruppe in vier Pécser Betrieben (1954—1956). (Krankheitsgruppen s. Abb. 1)

Die Zahl der Krankheitstage zeigt nämlich eine Parallele zu den Erkrankungsfällen.

Unter den männlichen Arbeitern ergeben sich die meisten Krankheitstage aus den Betriebsunfällen und den *Erkrankungen der Bewegungsorgane.* Bei den Arbeiterinnen finden sich die meisten Krankheitstage in der Erkrankungsgruppe der Bewegungs-, Harn- und Geschlechtsorgane. Auch in der Gruppe der Hautkrankheiten und der Erkrankungen der Atmungsorgane entfallen weit mehr Krankheitstage auf 100 Männer als auf 100 Frauen.

Hinsichtlich der durchschnittlichen Krankheitsdauer ist zwischen Männern und Frauen kein wesentlicher Unterschied zu beobachten. Unter den einzelnen Krankheitsgruppen ist die durchschnittliche Krankheitsdauer in der Krankheitsgruppe der Harn- und Geschlechtsorgane, der Kreislaufs-, Verdauungsorgane und der Hautkrankheiten bei den Männern einigermaßen andauernder als bei den Frauen. In den übrigen Krankheitsgruppen stimmt die Krankheitsdauer im großen und ganzen miteinander überein; bloß in der Gruppe der Erkältungs- und Atmungserkrankungen zeigt sich unter den Frauen eine längere Krankheitdauer.

In der Folge wollen wir die Gestaltung der Erkrankungsfälle bezüglich ihrer Dauer auch nach der folgenden Gruppierung überprüfen: Erkrankungsfälle mit einer Heilungsdauer von 1—3, 4[illegible], 20—21, 22—90 Tagen und Fälle, deren Heilung mehr als 90 Tage in Anspruch nehmen.

Aus Tabelle 7 ergibt sich, daß 22% sämtlicher Erkrankungsfälle binnen 3 Tagen zur Heilung kamen, etwa 40% heilten in 4—9 Tagen,

also etwa 60% sämtlicher Erkrankungsfälle waren kurzfristig; nur der kleinere Teil der Fälle war von längerer Dauer.

Die Verteilung der Zahl der Erkrankungsfälle und der Krankheitstage nach der vorerwähnten Einordnung zeigt — wie Abb. 7 hervorgeht — aus in bezug auf sämtliche Erkrankungsfälle und auf den Prozentsatz der Krankheitstage ein interessantes Bild. Die Erkrankungsfälle kamen nämlich zum größeren Teil — ungefähr in 60% — binnen 1—9 Tagen zur Heilung; die dazugehörigen Krankheitstage stellen jedoch etwa 18% sämtlicher Krankheitstage dar. Dagegen beläuft sich die Zahl der Krankheitstage, welche durch die einen verhältnismäßig geringen Prozentsatz (14,6%) sämtlicher Erkrankungsfälle darstellenden, zwischen 3 Wochen und 3 Monaten schwankenden Erkrankungsfälle veranlaßt wurden, auf 37,8% sämtlicher Krankheitstage. Die 1,9% sämtlicher Erkrankungsfälle, deren Heilung über 3 Monate dauert, geben einen sehr beträchtlichen Prozentsatz (25,3%) sämtlicher Krankheitstage.

Tabelle 7. *Die Verteilung der Erkrankungsfälle mit Arbeitsunfähigkeit und Krankheitstagen, je nach Krankheitsdauer in 4 Pécser Betrieben (1954—1956)*

Krankheitsdauer (Tage)	Erkrankungsfälle		Krankheitstage	
	Zahl	%	Zahl	%
1—3	1690	21,9	3481	3,1
4—9	3068	39,8	16617	14,8
10—21	1683	21,8	21332	19,0
22—90	1131	14,6	42441	37,8
Über 50	145	1,9	28406	25,3
Insgesamt	7717	100,0	112277	100,0

Nachfolgend überprüfen wir die *Gestaltung der Morbiditätsverhältnisse in den 4 untersuchten Betrieben*. Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß im Mittelpunkt unserer Untersuchungen der Zusammenhang zwischen den Erkrankungsverhältnissen und den verschiedenen Arbeitsumständen klargelegt werden soll.

Tabelle 8. *Die Gestaltung der Erkrankungsfälle mit Arbeitsunfähigkeit in 4 Pécser Betrieben (1954—1956)*

Betriebe	Erkrankungsfälle	
	Zahl	auf 100 Arbeiter
Lederfabrik . . .	2156	215
Kokswerk	1187	339
Porzellanfabrik . .	2960	269
Maschinenfabrik .	1414	353
Insgesamt	7717	270

Von den untersuchten 4 Pécser Betrieben ist der größte Teil der Arbeiter — mehr als die Hälfte — in der Porzellan- und Lederfabrik beschäftigt, während auf die Maschinenfabrik und auf das Kokswerk etwa 14% und 12% sämtlicher Arbeiter entfallen.

Wie aus Tabelle 8 hervorgeht, kamen — auf 100 Arbeiter gerechnet — die meisten Erkrankungsfälle in der Maschinenfabrik und die wenigsten in der Lederfabrik vor.

Tabelle 9 zeigt die Gestaltung der mit Arbeitsunfähigkeit einhergehenden Erkrankungsfälle auf 100 Arbeiter je nach Krankheitsgruppe

Tabelle 9. *Die Gestaltung der Erkrankungsfälle mit Arbeitsunfähigkeit auf 100 Arbeiter, je nach Betriebs- und Krankheitsgruppen (1954—1956)*

Krankheitsgruppen	Lederfabrik	Kokswerk	Porzellanfabrik	Maschinenfabrik
I. Hautkrankheiten	25	25	19	39
II. Krankheiten der Atmungsorgane	13	16	13	12
III. Krankheiten der Verdauungsorgane	21	29	33	26
IV. Krankheiten der Kreislaufsorgane	12	18	13	14
V. Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane	13	6	18	6
VI. Erkältungskrankheiten	43	87	73	77
VII. Infektionskrankheiten	1	3	2	2
VIII. Krankheiten der Bewegungsorgane	31	37	36	46
IX. Augen-, Ohren- und Nasenkrankheiten	4	18	4	9
X. Betriebsunfälle	33	72	38	101
XI. Sonstige Krankheiten	20	29	20	21
Insgesamt	215	339	269	353

in den einzelnen Betrieben. Wie ersichtlich, *zeigen sich in der Gestaltung der Morbiditätsverhältnisse der 4 Betriebe fast in jeder Krankheitsgruppe wesentliche Unterschiede.* In bezug auf die Häufigkeit der Betriebsunfälle fällt der Maschinenfabrik und dem Kokswerk die führende Rolle zu.

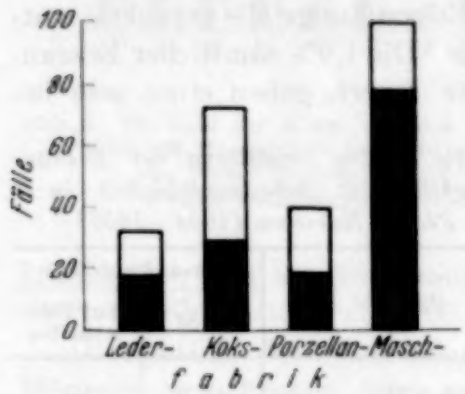


Abb. 4. Die Zahl der Betriebsunfälle ■ und Unfälle außer Betrieb □ auf 100 Arbeiter je nach Betrieb (1954 bis 1956). (Krankheitsgruppen s. Abb. 1)

Die Zahl der auf 100 Arbeiter entfallenden Betriebsunfälle in den 4 Betrieben und die Verteilung der Betriebs- und Nichtbetriebsunfälle innerhalb derselben sind in Abb. 4 wiedergegeben.

Bei den Arbeitsvorgängen in der Maschinenfabrik kommen die meisten Verletzungen vor (73%), sie sind Betriebsunfälle. Im Kokswerk, wohin viele Arbeiter aus der Umgebung kommen, die sich neben industrieller oft auch mit landwirtschaftlicher Arbeit beschäftigen, kommen Nichtbetriebsunfälle in höherem Prozentsatz (55%) vor. In der Porzellan- und Lederfabrik ist das Verhältnis zwischen Betriebs- und Nichtbetriebsunfällen gleich. *Es scheint uns wichtig, von sämtlichen Betriebsunfällen die Betriebsaugenverletzungen hervorzuheben.* Es zeigt sich nämlich, daß in der Porzellan- und Lederfabrik sowie im Kokswerk die Zahl der Augenverletzungen verhältnismäßig gering ist, wogegen in der Maschinenfabrik die letztgenannten mit 28% der Betriebsunfälle vertreten sind. Dies läßt sich mit den Arbeitsvorgängen der Maschinenfabrik erklären; offenbar spielt aber dabei auch der Umstand eine Rolle, daß die Arbeiter die Schutzbrille nicht in ausreichendem Maße in Anspruch nehmen.

Die Häufigkeit der Erkältungskrankheiten nimmt — wie bereits früher erwähnt — in jedem Betrieb eine hervorragende Stelle ein. *Die größere Frequenz der Erkältungskrankheiten im Kokswerk und in der Porzellanfabrik im Vergleich zu den beiden anderen Betrieben läßt sich wiederum — wie wir später sehen werden — mit den Arbeitsklimaverhälnissen in Verbindung bringen.*

Den Erkrankungen der Bewegungsorgane kommt in allen 4 Betrieben gleichfalls eine erhebliche Rolle zu. Es gibt nämlich in unseren Betrieben viele Arbeitsstätten, wo von einer Arbeitsklimaschädigung die Rede sein kann; in einem beträchtlichen Teile der Arbeitsvorgänge handelt es sich ferner um eine schwere körperliche Arbeit und um die einseitige Inanspruchnahme des Körpers. Alle diese Umstände haben eine größere Frequenz der Erkrankungen der Bewegungsorgane zur Folge.

Die Häufigkeit der Hautkrankheiten ist in der Maschinenfabrik — der Verletzungshäufigkeit parallel — am größten. In der Maschinenfabrik kommen nämlich oft infolge der Arbeitsvorgänge kleine Hautverletzungen vor. Zur weiteren Erklärung dienen: unreiner Arbeitsanzug, unzureichende körperliche Reinigung, ferner häufige Berührung mit Farbstoffen, Öl und mit Hautreizstoffen.

In bezug auf die Häufigkeit der *Erkrankungen der Verdauungsorgane* steht die Porzellanfabrik an erster Stelle; danach folgen Kokswerk und Maschinenfabrik. In diesen Betrieben ist — wie es sich später bei der Gruppierung je nach Arbeitsstätte zeigen wird — das häufige Vorkommen der Verdauungskrankheiten wahrscheinlich auf eine Schädigung durch die warmen Arbeitsräume zurückzuführen.

In den 4 Betrieben zeigt die *Häufigkeit der Harn- und Geschlechtskrankheiten* ein sehr interessantes Bild. Die meisten Erkrankungen der Harn- und Geschlechtsorgane kommen nämlich in der Porzellan- und Lederfabrik vor, wo 40 bzw. 50% Arbeiterinnen sind. Dieser Umstand dient demnach als Erklärung für obige Erscheinung.

Die Verteilung der mit Arbeitsunfähigkeit verbundenen Krankheitstage je nach Betrieb und Krankheitsgruppe ist in Tabelle 10 zu sehen. Auf 100 Arbeiter entfallen im Kokswerk die meisten (5304), in der Maschinen-, Porzellan- und Lederfabrik dagegen weit weniger Krankheitstage.

Die Verteilung der Krankheitstage zeigt je nach Betrieb und Krankheitsgruppe wieder einen charakteristischen Unterschied. In der Maschinen- und Lederfabrik sowie im Kokswerk ergeben sich — auf 100 Arbeiter gerechnet — die meisten Krankheitstage aus den Betriebsunfällen. Es entfallen auf die Betriebsunfälle im Laufe von 3 Jahren in der Maschinenfabrik 1229, im Kokswerk 1186 Krankheitstage. In der Leder- und Porzellanfabrik stellt sich die Zahl der Krankheitstage bei Betriebsunfällen nur auf die Hälfte der vorerwähnten Zahlen. — Die prozentuale

Tabelle 10. *Die Zahl der Krankheitstage auf 100 Arbeiter, je nach Krankheitsgruppen und Betrieben (1954—1956)*

Krankheitsgruppen	Lederfabrik	Kokswerk	Porzellanfabrik	Maschinenfabrik
I. Hautkrankheiten	293	380	229	481
II. Krankheiten der Atmungsorgane	292	416	368	283
III. Krankheiten der Verdauungsorgane	326	447	382	370
IV. Krankheiten der Kreislaufsorgane	375	580	372	475
V. Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane	202	70	239	92
VI. Erkältungskrankheiten	247	535	392	397
VII. Infektionskrankheiten	23	102	34	50
VIII. Krankheiten der Bewegungsorgane	562	772	607	539
IX. Augen-, Ohren- und Nasenkrankheiten	94	187	44	105
X. Betriebsunfälle	584	1186	532	1229
XI. Sonstige Krankheiten	558	629	449	484
Insgesamt	3556	5304	3647	4506

Verteilung der Krankheitstage durch Verletzungen gestaltete sich im Vergleich zur Gesamtzahl folgenderweise:

Lederfabrik	16,4%
Kokswerk	22,4%
Porzellanfabrik	14,6%
Maschinenfabrik	27,3%

Wie es auch im Laufe der Untersuchung der Erkrankungsfälle ersichtlich war, zeigten die Betriebs- und Nichtbetriebsunfälle in den verschiedenen Betrieben ein abweichendes Bild. In der Maschinenfabrik stellen die Krankheitstage der Nichtbetriebsunfälle $^1/_4$ derjenigen sämtlicher Unfälle dar. In den übrigen Betrieben verteilen sich die Krankheitstage der Betriebs- und Nichtbetriebsunfälle in gleichem Verhältnis. — Die Augenverletzungen weisen hinsichtlich der Krankheitstage im Vergleich zu sämtlichen Betriebsunfällen einen minimalen Prozentsatz auf. Sie liefen demnach im allgemeinen mit leichten Folgeerscheinungen ab. Bezüglich der großen Frequenz der durch Betriebsunfälle verursachten Krankheitstage läßt sich annehmen, daß in unseren Betrieben der Gebrauch von Schutzvorrichtungen nicht ausreichend sei. Ein weiterer Standpunkt wäre, die Arbeiterschaft in höherem Maße zu unterweisen, wie man Betriebsunfälle vermeiden könne.

In der Porzellanfabrik ergeben sich die meisten Krankheitstage (607) aus den Erkrankungen der Bewegungsorgane. *Die Krankheiten der Bewegungsorgane stehen in den übrigen 3 Betrieben bezüglich der Krankheitstage an zweiter Stelle. Die Häufigkeit der Erkrankungsfälle der Bewegungsorgane ist die gleiche: in der Gestaltung dieser Sachlage fällt offenbar den Arbeitsverhältnissen eine wesentliche Rolle zu.*

In den Berufszweigen nämlich, wo es sich um warme und feuchte Arbeitsklimaverhältnisse oder um eine einseitige oder starke mechanische Inanspruchnahme

handelt, ist mit dem häufigeren Vorkommen von rheumatischen, den Bewegungsorganen eigentümlichen Erkrankungen zu rechnen. In unseren Betrieben verrichten die Arbeiter ihre anstrengende Arbeit an mehreren Arbeitsstellen tatsächlich in einem zugigen, feuchten Klima (z. B. Töpfer, Gerber, Anstreicher usw.). So legen z. B. die Ofensetzer der Porzellanfabrik während der Arbeitszeit sehr oft den Weg zwischen dem warmen Brennofen und der kalten Umgebung zurück. In den Brennöfen beträgt die Temperatur beim Setzen ungefähr 50—70° C; der Setzer kommt und geht aus den Öfen, erhitzt sich, die Umgebung hingegen ist besonders im Winter kalt. Diese Arbeiter sind somit häufigen Temperaturschwankungen ausgesetzt.

Auch nach Danisevszkijs Statistik[3] erkranken an verschiedenen warmen Arbeitsstellen arbeitende Metallurgen und Schmiede, ferner Arbeiter des Ton- und Porzellangewerbes öfters an Rheuma, welchen Umstand auch der vorerwähnte Verfasser der mit großen Temperaturschwankungen verbundenen Arbeit zuschreibt.

Die Daten von Krassóy[8], der an den Hitzearbeitern des Pécser Kokswerkes Untersuchungen durchgeführt hat, weisen dahin, daß unter den Hitzearbeitern rheumatische, mit Erkrankungen der Bewegungsorgane verbundene Fälle häufiger sind als unter den Arbeitern anderer Werkstätten; diese haben auch mehr Arbeitstagausfall zur Folge als sonstige Erkrankungen.

In den übrigen Krankheitsgruppen finden sich — mit Ausnahme der Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane und der Hautkrankheiten — die meisten Krankheitstage im Kokswerk.

Die Zahl der Krankheitstage bei Harn- und Geschlechtsorganerkrankungen ist in der Porzellan- und Lederfabrik am größten. In den beiden letztgenannten Betrieben gibt es nämlich die meisten Arbeiterinnen. Daselbst sind in der Gruppe der Harn- und Geschlechtskrankheiten vorwiegend die Diagnosen Dysmenorrhoe, Salpingitis, Salpingo-Oophoritis, Abort usw., in geringerer Menge Cystitis, Nephritis usw. vertreten. Man darf jedoch die Menstruationsstörungen, die entzündlichen Veränderungen der Geschlechtsorgane und die mit der Schwangerschaft verbundenen Anomalien nicht dem Beruf allein zur Last legen. Diese werden nämlich durch die Disposition des Organismus und auch durch die Lebensweise in hohem Maße beeinflußt. Aus Feketes Daten[3] ergibt sich, daß die üblichen weiblichen Beschäftigtungen nur in dem Falle Menstruationsstörungen bewirken — ausgenommen die echten Berufsschädlichkeiten durch Blei, Arsen usw. —, wenn die Arbeit zu Übermüdung oder Erschöpfung führt, oder falls für Ruhe und Erholung nicht entsprechend gesorgt wird. Obgleich die Analyse dieses Problems von großem Interesse wäre, müssen wir davon absehen. Es kann festgestellt werden, daß sich letzten Endes *die größere Frequenz der Harn- und Geschlechtskrankheiten und der Krankheitstage in der Leder- und Porzellanfabrik mit der großen Anzahl der in diesen Betrieben beschäftigten Arbeiterinnen erklären läßt.*

In der Gruppe der Hautkrankheiten sind die meisten Krankheitstage unter den 4 Betrieben in der Maschinenfabrik zu verzeichnen. (Wie bereits früher erwähnt, sind dort auch die meisten Hauterkrankungsfälle vorgekommen.) In der Maschinenfabrik stellen die Krankheitstage der

Hautkrankheiten 10,7% sämtlicher Krankheitstage dar, während sie in den übrigen Betrieben 6—8% sämtlicher Erkrankungen betragen. Es ist offenbar, daß die größere Anzahl der durch Hauterkrankheiten verursachten Krankheitstage mit Arbeitsunfähigkeit mit den Arbeitsvorgängen zusammenhängt. In der Maschinenfabrik finden sich nämlich, wie schon früher erwähnt wurde, viele Arbeitsstellen, wo zufolge des Arbeitsvorganges an der Haut kleine Läsionen (Schnittchen, Reibungen, Skarifikationen, Stiche usw.) entstehen können, die durch unreinen Arbeitsanzug, etwaige unzureichende Reinigung, vernachlässigte Versorgung bereits deutlich wahrnehmbarer Verletzungen oder durch Berührung mit Öl und Hautreizstoffen infiziert werden und aus denen eitrige Hautentzündungen, Ekzeme entstehen können.

Tabelle 11. *Die Gestaltung der durchschnittlichen Krankheitsdauer, je nach Krankheitsgruppen und Betrieb (1954—1956)*

Krankheitsgruppen	Lederfabrik	Kokswerk	Porzellanfabrik	Maschinenfabrik
I. Hautkrankheiten	11,8	15,0	12,0	12,2
II. Krankheiten der Atmungsorgane	22,5	26,5	28,0	22,6
III. Krankheiten der Verdauungsorgane	15,7	15,5	11,6	14,5
IV. Krankheiten der Kreislaufsorgane	32,0	32,8	29,5	24,4
V. Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane	14,9	12,8	13,2	15,2
VI. Erkältungskrankheiten	5,8	6,2	5,3	5,1
VII. Infektionskrankheiten	20,7	35,6	21,7	33,3
VIII. Krankheiten der Bewegungsorgane	18,3	20,8	17,0	11,7
IX. Augen-, Ohren- und Nasenkrankheiten	23,4	10,5	12,1	11,4
X. Betriebsunfälle	17,9	16,4	13,7	12,1
XI. Sonstige Krankheiten	27,4	21,8	21,5	22,5
Krankheitsdauer	16,4	15,6	13,5	12,7

Unsere Untersuchungen über die durchschnittliche Krankheitsdauer haben nicht den Zweck, die allgemeinbekannte Gesetzmäßigkeit zu beweisen, wonach die durchschnittliche Dauer der chronischen Krankheiten (z. B. Krankheiten der Kreislauf- und der Atmungsorgane) länger, die anderer Krankheiten dagegen kürzer sind, sondern wir prüfen die etwaigen Unterschiede im Erkrankungsgrad je nach Betrieb.

Die Durchschnittsdauer der Erkrankungsfälle ist in der Lederfabrik am längsten und in der Maschinenfabrik am kürzesten.

Die Daten der Tabelle 11 zeigen, daß in jedem Betrieb die Durchschnittsdauer der Kreislauf-, Atmungs- und Infektionskrankheiten am längsten sind. Die weitere Analyse ergibt, daß die Krankheiten der Bewegungsorgane im Kokswerk von der längsten Dauer sind (die Durchschnittsdauer beträgt 20,8 Tage). Bei Analyse der Bewegungsorganerkrankungen haben wir die Bedeutung der Hitzearbeit und der

Temperaturschwankungen bereits hervorgehoben und festgestellt, daß die angeführten Umstände hauptsächlich im Kokswerk zuffinden sind. Im Kokswerk ist die durchschnittliche Krankheitsdauer der Haut- und Erkältungserkrankungen gleichfalls lang.

Die Krankheiten der Atmungsorgane sind in der Porzellanfabrik und im Kokswerk von der längsten Dauer, wobei offenbar den staubigen und gashaltigen Arbeitsstätten eine Rolle zukommt.

Die Durchschnittsdauer der Augen-, Ohren-, Nasen- und sonstigen Erkrankungen erwiesen sich in der Lederfabrik von längster Dauer. In den übrigen Betrieben zeigte sich in den letztgenannten Krankheitsgruppen fast keine Abweichung.

In der Maschinenfabrik waren die Erkrankungen der Kreislauforgane von der längsten Durchschnittsdauer.

Die Gestaltung der ausfallenden Arbeitstage im Verhältnis zur Gesamtzahl der Krankheitstage stellt einen wichtigen Index der Betriebsmorbidität dar. Die Jahresdurchschnittswerte der ausfallenden Arbeitstage weisen in den 4 Betrieben im Laufe der 3 Jahre im großen und ganzen ähnliche Verhältnisse auf:

Jahr	Lederfabrik	Kokswerk	Porzellanfabrik	Maschinenfabrik
1954	6,0	5,6	6,4	5,6
1955	6,3	4,8	6,5	6,8
1956	4,4	5,2	5,0	5,8

Abb. 5, 6, 7 und 8 zeigen die jährliche und monatliche Gestaltung der auf 100 Arbeiter entfallenden Krankheitstage in den 4 Betrieben. Innerhalb der angeführten Jahresdurchschnittswerte finden sich in den einzelnen Betrieben im Laufe der verschiedenen Monate des Jahres starke Schwankungen.

Die höchst ausgeglichenen Verhältnisse sind in der Leder- und Porzellanfabrik zu verzeichnen. Auch im Kokswerk ist das monatliche Schwanken der Werte nicht erheblich. In der Maschinenfabrik sind indes in allen 3 Jahren starke Monatsschwankungen zu beobachten. Der Monatsverlauf der graphischen Darstellungen weist eine gewisse Saisongebundenheit auf, insofern in einigen Jahren am Ende des Winters und des Sommers sowie im Anfang des Herbstes ein Anstieg wahrnehmbar ist. Erwähnenswert ist die Gliederung der Kurve vom Jahre 1956; statt einer Steigerung im Herbst zeigt sich nämlich in den Monaten Oktober, November und Dezember ein ausgesprochener Rückfall. Diese Erscheinung erklärt sich — wie dies auch von GYÖRGY ILLÉS festgestellt wird[5] — wohl damit, daß im Jahre 1956 zur Zeit der Oktoberereignisse die Arbeiter ihre Löhne, von der Arbeitsleistung unabhängig, regelmäßig

erhielten, so daß sie anläßlich ihrer in diesem Zeitraum vorkommenden Erkrankungen größtenteils nicht in den Krankenstand gesetzt wurden.

Aus dem Vorstehenden geht hervor, daß in der Gestaltung der mit Arbeitsunfähigkeit verbundenen Erkrankungsfälle der 4 Betriebe je nach Krankheitsgruppe wesentliche und typische Unterschiede vorliegen, die auch

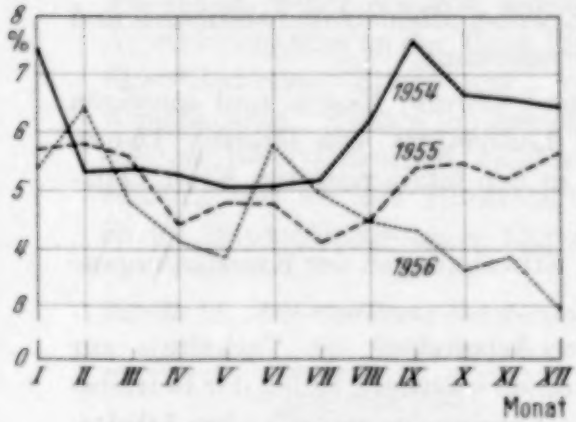


Abb. 5. Die monatliche Gestaltung der Krankheitstage auf 100 Arbeiter in der Lederfabrik (1954—1956)

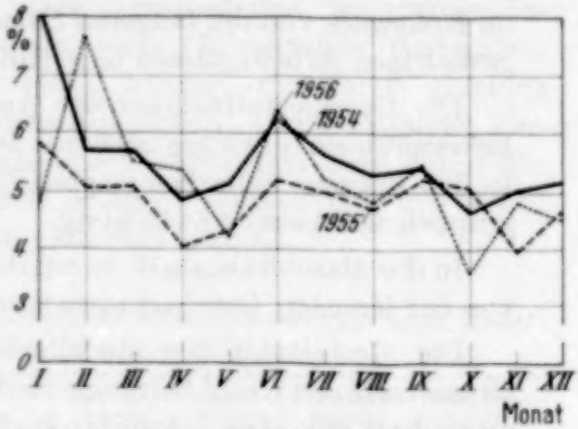


Abb. 6. Die monatliche Gestaltung der Krankheitstage auf 100 Arbeiter im Kokswerk (1954—1956)

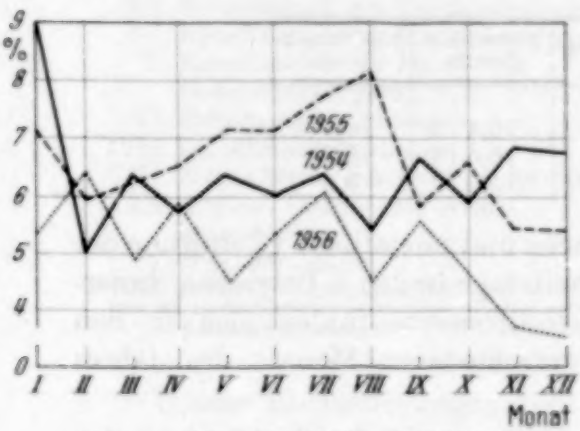


Abb. 7. Die monatliche Gestaltung der Krankheitstage auf 100 Arbeiter in der Porzellanfabrik (1954—1956)

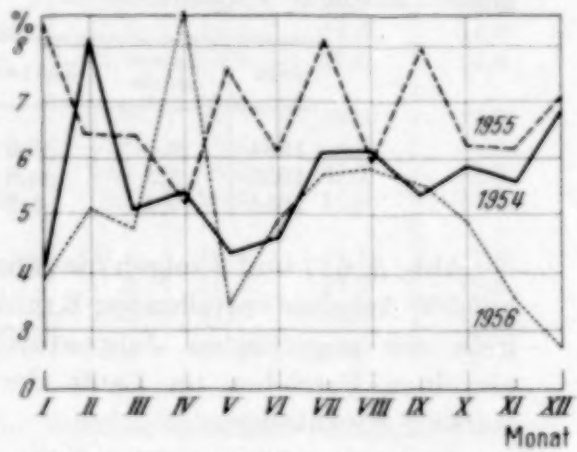


Abb. 8. Die monatliche Gestaltung der Krankheitstage auf 100 Arbeiter in der Maschinenfabrik (1954—1956)

in der Gestaltung der Krankheitstage zum Ausdruck kommen. Die Ursache der in der Morbiditätsdynamik in Erscheinung tretenden Differenzen ist — wie bereits früher erwähnt — vorzugsweise in den Arbeitsvorgängen und in den Beschäftigungsumständen zu suchen.

Um den Einfluß auf die Beschäftigungsumstände der Morbidität zu ermitteln, werden die 4 Betriebe unter eine Kontrolle gestellt und von den in mehr oder minder gleichen oder ähnlichen Arbeitsklima und unter gleichen oder ähnlichen Arbeitsverhältnissen Arbeitenden je eine gemeinsame Gruppe gebildet, wo also der Beschäftigungsumstand als Gruppenbildungskriterium dienen wird.

Zur Charakteristik des Arbeitsklimas wurden von uns in verschiedenen Arbeitsstätten der Betriebe zur Winters- und Sommerszeit Temperatur-, Dampfgehalt-, Katawert- und Staubkörnchenzahlbestimmungen ausgeführt. Auf Grund der Meßwerte zogen wir diejenigen Betriebspartien der 4 Betriebe, welche im großen und ganzen ein gleiches Arbeitsklima aufwiesen, in eine gemeinsame Gruppe zusammen. Auf diese Weise gewannen wir folgende Arbeitsstätten von gemeinsamer Beschaffenheit:

Tabelle 12

Arbeitsstätten	Untersuchungs-Zeitperiode							
	2. 6.—2. 8. 55				5. 1.—25. 2. 55			
	Temperatur °C	Relative Feuchtigkeit %	Katawert	Staubkörnchen je ml	Temperatur °C	Relative Feuchtigkeit %	Katawert	Staubkörnchen je ml
Klimawechselnde und staubige Arbeitsstätten	37,4	66,0	4,5	5000	28,2	87,0	9,7	527
	19,7	28,0	2,4	456	11,1	36,0	2,4	106
	24,9	50,5	3,4	1900	19,0	61,2	5,8	238
Eisen- und Metallwerkstätten	29,8	61,0	5,1	126	14,2	78,0	13,9	80
	23,1	43,0	2,7	18	8,0	46,0	7,2	17
	26,1	52,5	3,6	60	10,7	61,7	9,8	50

1. Klimawechselnde und staubige Arbeitsstätten; 2. Eisen- und Metallwerkstätten; 3. sonstige Arbeitsstätten; 4. Büros.

Die Durchschnittsresultate unserer Untersuchungen sind in Tabelle 12 dargestellt.

1. In den klimabelasteten und staubigen Arbeitsstätten wechseln die Arbeiter während der Arbeitsleistung oft ihre Plätze, wodurch sie ständig schwankenden Klimawirkungen ausgesetzt sind. So erleiden z. B. die Ofenarbeiter des Kokswerkes im Laufe ihrer Arbeitstätigkeit im offenen Arbeitsraum einerseits die Einwirkung einer großen strahlenden Hitze, andererseits — so z. B. im Winter — eine hochgradige Abkühlung; es handelt sich also dabei um die einseitige Erwärmung oder Abkühlung der Körperoberfläche. Ähnlich liegen die Verhältnisse in mehreren Betriebsteilen der Porzellanfabrik, wo man abwechselnd in warmen und — besonders im Winter — in kalten, zugigen Arbeitsräumen arbeitet (Ofensetzer, Transportarbeiter usw.). Dasselbe gilt ferner von der Gießerei der Maschinenfabrik und vom Kesselraum der Lederfabrik, von den kalkhaltigen und zur Gerberei dienenden Werkstätten. Die Mehrzahl dieser Arbeitsräume ist zugleich auch staubig. 42% der Arbeiter der 4 Betriebe arbeiten in den oben erwähnten Arbeitsstätten.

Tabelle 13. *Die Gestaltung der mit Arbeitsunfähigkeit verbundenen Erkrankungsfälle je nach Arbeitsstätte (1954—1956)*

Arbeitsstätten	Erkrankungsfälle	
	Zahl	auf 100 Arbeiter
Klimawechselnde und staubige	4039	336
Eisen- und Metallwerkstätten .	854	251
Sonstige Arbeitsstätten	2180	250
Büros	644	146
Insgesamt	7717	270

2. In den Eisen- und Metallwerkstätten sind die klimatischen Erscheinungen im Vergleich zu den vorigen im großen und ganzen konstanter; auch die Arbeitsvorgänge sind infolge ihrer speziellen Beschaffenheit gleichförmiger.

In Tabelle 12 sind die klimatischen Erscheinungen der in die 3. oder 4. Gruppe eingereihten Arbeitsräume nicht dargestellt, weil diese entweder durch jeweilige

meteorologischen Faktoren bedingt sind (sonstige Arbeitsstätten), oder ein ständiges Behaglichkeitsgefühl des Klimas sichern (Büros).

Von den 4 Arbeitsstätten finden sich die meisten Morbiditätsfälle unter den Arbeitern der „klimawechselnden Arbeitsstätten". In der letztgenannten Gruppe entfielen auf 100 Arbeiter während der 3 Jahre 336 Erkrankungsfälle, in den „Eisen- und Metallwerkstätten" 251, in den „sonstigen Arbeitsstätten" 250 und in den „Büros" 146 Erkrankungsfälle. *Wie ersichtlich, haben somit die Verhältnisse in den „klimawechselnden und staubigen Arbeitsstätten" häufigere Erkrankungen der dortigen Arbeiter zur Folge.*

Nachstehend werden wir ersehen, daß nebst der größeren Erkrankungsfrequenz der in diesen Arbeitsräumen Beschäftigten in den einzelnen Krankheitsgruppen sich die Morbiditätslage in typischer Weise gestaltet.

Tabelle 14. *Die Gestaltung der Erkrankungsfälle mit Arbeitsunfähigkeit auf 100 Arbeiter, je nach Krankheitsgruppen und Arbeitsstätten (1954—1956)*

Krankheitsgruppen	Erkrankungsfälle auf 100 Arbeiter			
	klimawechselnde und staubige Arbeitsstätten	Eisen- und Metallwerkstätten	sonstige Arbeitsstätten	Büros
I. Hautkrankheiten	35,2	20,0	21,1	6,8
II. Krankheiten der Atmungsorgane	16,0	7,7	14,7	7,5
III. Krankheiten der Verdauungsorgane	35,8	18,8	24,9	13,6
IV. Krankheiten der Kreislaufsorgane	13,3	10,6	15,3	10,2
V. Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane	18,0	3,2	11,0	12,5
VI. Erkältungskrankheiten	78,8	55,6	57,4	47,5
VII. Infektionskrankheiten	1,4	0,9	1,4	2,7
VIII. Krankheiten der Bewegungsorgane	47,7	24,4	34,4	14,0
IX. Augen-, Ohren und Nasenkrankheiten	6,0	9,4	6,7	3,6
X. Betriebsunfälle	60,1	80,8	40,8	13,6
XI. Sonstige Krankheiten	24,4	19,7	22,5	13,9
Insgesamt	336,0	251,0	250,0	146,0

Tabelle 14 zeigt die Gestaltung der Erkrankungsfälle je nach Krankheitsgruppe und Arbeitsstätte. Es geht daraus hervor, daß die Gruppierung der Erkrankungsfälle — von den Betrieben unabhängig — je nach ähnlicher Arbeitsstätte hinsichtlich der Morbiditätsdynamik sehr interessante und überaus bezeichnende Unterschiede erschließt. Es läßt sich im vorhinein feststellen, daß in allen 4 Arbeitsstätten die auf 100 Arbeiter gerechneten Werte der Erkältungsfälle einer jeden Krankheitsgruppe — mit Ausnahme der Betriebsunfälle — in bedeutendem Maße zuvorkommen. *Die Erkältungserkrankungen der in den „klimawechselnden und staubigen Arbeitsstätten" Beschäftigen zeigen indes im Vergleich zu denen*

der in den übrigen Arbeitsräumen Arbeitenden eine wesentlich größere Frequenz. Die Erkältungskrankheiten sind offenbar größtenteils infektiöser Herkunft; in der Krankheitsentwicklung und in der Infektionshaftung spielen nun aber die Klimaverhältnisse der angeführten Arbeitsstätten vermutlich eine *prädisponierende* Rolle. Dieser Umstand erscheint dadurch stark unterstützt, daß in der angeführten Arbeitsstätte auf 100 Arbeiter 78,8 Erkältungserkrankungen entfallen, während sich an den übrigen Arbeitsstellen die Werte 55,6, 57,4 und 47,5 ergeben. Die prädisponierende Rolle der vorerwähnten Arbeitsstätte zu Erkältungserkrankungen ist unseres Erachtens auf Grund der angeführten Untersuchungen als erwiesen anzusehen. Die auf 100 Arbeiter entfallenden Werte der Erkältungskrankheiten stehen erwähntermaßen auch unter den Arbeitern der übrigen Arbeitsstätten an erster Stelle; eine Ausnahme bildet nur die Gruppe der „Eisen- und Metallwerkstätten", wo die Zahl der auf 100 Arbeiter entfallenden Betriebsunfälle die Werte aller anderen Krankheitsgruppen und jeder Arbeitsstätte stark übersteigt.

Die Häufigkeitsziffer der Bewegungsorganerkrankungen gestaltet sich unter den Arbeitern der einzelnen Arbeitsstätten unterschiedlich. Die meisten Erkrankungen der Bewegungsorgane kommen in den „klimawechselnden" Arbeitsstätten vor. Dieser Umstand ist gleicherweise als eine aus dem Charakter der Arbeitsstätte folgende Arbeitsschädlichkeit zu betrachten. Nach dem Wert von 47,7 dieser Arbeitsstelle folgt der Wert von 34,4 der „sonstigen Arbeitsstätten". Die letztgenannte Zahl ist ebenfalls hoch, aber es handelt sich dabei bereits um den Einfluß anderer Faktoren. Es finden sich nämlich unter den Arbeitern „sonstiger Arbeitsstätten" (Pförtner, Kutscher, Nachtwächter, Hofaufräumer, Verlader usw.) in großer Mehrzahl über 50jährige Arbeitnehmer; in dieser Gruppe ist die größere Frequenz der Bewegungsorganerkrankungen bis zu einem gewissen Grade bereits dem Alter zuzuschreiben. Unter den in den „Eisen- und Metallwerkstätten" Arbeitenden ist der Wert der Bewegungsorganerkrankungen im Vergleich zu den übrigen Krankheitsgruppen gleichfalls hoch (ebenso mit Ausnahme der Betriebsunfälle und der Erkältungskrankheiten); der niedrigste Wert findet sich unter den „Büroarbeitern".

Die Verdauungskrankheiten zeigen unter den in den „klimawechselnden" Arbeitsstätten Beschäftigten — im Vergleich zu den Arbeitern der übrigen Arbeitsstätten — einen bedeutend höheren Wert (auf 100 Arbeiter 35,8 Fälle). Dieser Wert spiegelt — im Vergleich zu den übrigen Arbeitsstätten — die Einwirkung der warmen Arbeitsverhältnisse wider. So zeigt sich z. B. ein wesentlicher Unterschied im Verhältnis zu den Arbeitern der „Eisen- und Metallwerkstätten", insofern nämlich der Wert der vorerwähnten Arbeiter fast das Doppelte der daselbst vorkommenden Häufigkeitsziffer der Verdauungserkrankungen (18,8) darstellt, während

unter den „Büroarbeitern" diese Krankheitsgruppe einen bedeutend niedrigeren Wert (13,6) aufweist. Auch unter den Arbeitern der „sonstigen Arbeitsstätten" ist die Frequenz der Verdauungserkrankungen ziemlich hoch (24,1), doch läßt sich dies bereits weniger mit den Arbeitsverhältnissen als vielmehr mit der früher erwähnten Altersverteilung in Verbindung bringen.

Die Hauterkrankungen kommen — wie aus Tabelle 14 und Abb. 15 deutlich hervorgeht — *vorzugsweise unter den „Werkstattarbeitern" vor.* Im Vergleich zum Wert 6,8 der „Büroarbeiter" zeigen nämlich die Arbeiter der übrigen Arbeitsstätten Werte von 20—21; die größte Frequenz (35,2) ist bei den in den „klimawechselnden und staubigen" Arbeitsstätten Arbeitenden zu finden. Die größere Häufigkeit der Hautkrankheiten in den vorerwähnten Arbeitstätten erklärt sich wohl mit der gesteigerten Schweißabsonderung und im Anschluß daran mit der Auflockerung der Epidermis und der Verunreinigung mit Staub in den warmen Arbeitsräumen.

Überaus kennzeichnend gestalten sich ferner die Fälle von Atmungsorganerkrankungen *je* nach den Gruppen der einzelnen Arbeitsstätten. *Die meisten Erkrankungen der Atmungsorgane finden sich unter den in „klimawechselnden und staubigen" Arbeitsräumen Beschäftigten* (16 Fälle). Unter den Arbeitern der „Eisen- und Metallwerkstätten" sowie bei den „Büroarbeitern" stellt sich die Häufigkeitsziffer der Atmungsorganerkrankungen bloß auf die Hälfte derjenigen der vorerwähnten Gruppe (7,7 bzw. 7,5 Fälle). Bei den Arbeitern „sonstiger Arbeitsstätten" kommt die Frequenz der Atmungsorganerkrankungen den Werten der in „klimawechselnden und staubigen" Arbeitsräumen Beschäftigten nahe. Im Zusammenhang damit sei wiederholt darauf verwiesen, daß es sich hierbei nicht mehr um die Klimadisposition der Arbeitsstätten handelt, sondern die Ursache der größeren Erkrankungsfrequenz liegt in den bereits angeführten Umständen, namentlich darin, daß in diesem Arbeitskreis im allgemeinen ältere Arbeitnehmer arbeiten, so daß sich die größere Häufigkeit der Atmungsorganerkrankungen mit dem höheren Alter erklären läßt.

Die Erkrankungsfrequenz der Kreislauforgane zeigt zwar in bezug auf die 4 Arbeitsraumgruppen keinen größeren Unterschied, die Verhältniszahl dieser Erkrankungsfälle hat aber dennoch ein besonderes Interesse, insofern die sonstigen Körperarbeiter den höchsten Wert aufweisen (15,3); *diesbezüglich sei von neuem auf die Altersverteilung der in der Gruppe Beschäftigten hingewiesen.* Die Erkrankungsziffer der in „klimawechselnden und staubigen" Arbeitsstätten Arbeitenden ist gleichfalls hoch (13,3), welcher Umstand auf die größere Belastung der Kreislauforgane in den warmen Arbeitsräumen zurückzuführen ist.

Die Häufigkeitsziffer der Harn- und Geschlechtsorganerkrankungen ist unter den in „klimawechselnden und staubigen" Arbeitsstätten Beschäftigten

auffallend hoch. Dieser Umstand ist in den spezifischen Arbeitsraumverhältnissen nicht begründet. Die Ursache dazu liegt vielmehr in der geschlechtlichen Verteilung der Arbeiter, die an dieser Arbeitsstelle zum überwiegenden Teile aus Frauen bestehen; so ist die erwähnte Dynamik der Harn- und Geschlechtsorganerkrankungen dadurch bedingt. Unter den „Büroarbeitern" und den „sonstigen Körperarbeitern" finden sich im großen und ganzen gleichlautende Werte; demgegenüber ist bei den Arbeitern der „Eisen- und Metallwerkstätten" die Frequenz der Harn- und Geschlechtsorganerkrankungen bedeutend geringer als unter den Arbeitern der zwei vorerwähnten Arbeitsstätten. Der letzgenannte Umstand verweist wieder auf die geschlechtliche Verteilung der Arbeiter; an dieser Arbeitsstelle arbeiten nämlich fast ausnahmslos nur Männer.

Tabelle 15. *Die Gestaltung der Krankheitstage mit Arbeitsunfähigkeit je nach Arbeitsstätten und Büros (1954—1956)*

Arbeitsstätten	Krankheitstage	
	Zahl	auf 100 Arbeiter
Klimawechselnde und staubige Arbeitsstätten .	56785	4732
Eisen und Metallwerkstätten . .	11609	3414
Sonstige Arbeitsstätten.	34953	4017
Büros	8930	2029
Insgesamt	112277	3939

Die Rubrik der *Betriebsunfälle* deutet — dem Vorhergehenden analog — in recht bezeichnender Weise auf die ätiologische Rolle der Arbeitsverhältnisse hin. Die Betriebsunfälle nehmen bei den Arbeitern der ersten 3 Arbeitsstätten unter sämtlichen Erkrankungsfällen — mit Ausnahme der Erkältungskrankheiten — ausgesprochen die erste Stelle ein. Bei den Arbeitern der „Eisen- und Metallwerkstätten" entfallen auf 100 Arbeiter 80,8 Betriebsunfälle. Dieser Umstand resultiert aus den Eigentümlichkeiten des Arbeitsvorganges. Es sei hervorgehoben, daß vom Gesichtspunkte des Arbeitsschutzes dieser Sachverhalt als keine unabänderliche oder unbeeinflußbare Gesetzmäßigkeit zu betrachten ist. Wir haben im Anschluß an die Erkrankungsverhältnisse der in der Maschinenfabrik tätigen Arbeiter schon früher darauf hingewiesen, daß die Arbeitsvorgänge an dieser Arbeitsstelle zu Betriebsunfällen ganz besonders disponieren, indem wir zugleich auf einige prophylaktische Gesichtspunkte aufmerksam gemacht haben.

Die in den „klimawechselnden und staubigen" Arbeitsstätten Arbeitenden weisen 60,1 Verletzungsfälle auf, welcher Wert ebenfalls sehr hoch ist. In der Prophylaxe der Augenverletzungen und im allgemeinen der Verletzungen ist sowohl die technische, als auch die individuelle Abwehr von Belang. Unter den „sonstigen Körperarbeitern" entfallen auf 100 Arbeiter 40,8 Betriebsunfälle. Die Verhütungsfrage ist an dieser Arbeitsstelle komplexer als an den beiden vorstehenden, insofern nämlich in der Gruppe der in dieser Arbeitsstätte Beschäftigten die große Verletzungsfrequenz

in mehreren Ursachen wurzelt: es können z. B. beim Lastentragen, Verladen, Transport und beim Herabfallen von Gegenständen oder von Personen usw. mehr oder minder große Traumen zustande kommen.

Von der Einwirkung der Arbeitsverhältnisse auf das Vorkommen der Betriebsunfälle zeugt die im Vergleich zu den anderen Arbeitsstätten wesentlich niedrigere Verletzungsfrequenz der „Büroarbeiter".

Nachstehend wollen wir *die Zahl der mit Arbeitsunfähigkeit verbundenen Krankheitstage in den verschiedenen Arbeitsstätten* untersuchen. Wie aus den Daten der Tabelle 15 hervorgeht, sind die meisten auf 100 Arbeiter gerechneten Krankheitstage (4732) unter den in den „klimawechselnden und staubigen" Arbeitsstätten Beschäftigten anzutreffen. An zweiter Stelle sind — stets auf 100 Arbeiter gerechnet — die meisten Krankheitstage (4017) bei den sonstigen Körperarbeitern zu verzeichnen, während unter den Arbeitern der „Eisen- und Metallwerkstätten" 3414 und bei den Büroarbeitern 2029 mit Arbeitsunfähigkeit einhergehende Krankheitstage vorliegen. Die Zahl der auf 100 Arbeiter entfallenden sämtlichen Erkrankungsfälle (s. Tabelle 13) ist in den beiden letztgenannten Arbeitsstätten gleichlautend; in bezug auf die Zahl der Krankheitstage zeigt sich jedoch zu Lasten der „sonstigen Körperarbeiter" eine essentielle Verschiebung. Dieser Umstand hängt offenbar mit der Dauer der einzelnen Erkrankungsfälle zusammen. Nun haben wir aber schon mehrmals hervorgehoben, daß die Mehrzahl der „sonstigen Körperarbeiter" im höheren Alter steht; infolgedessen sind die Erkrankungsfälle in dieser Arbeitergruppe offenbar von längerer Dauer.

Tabelle 16. *Die Gestaltung der Krankheitstage mit Arbeitsunfähigkeit auf 100 Arbeiter je nach Krankheitsgruppen und Arbeitsstätten (1954—1956)*

Krankheitsgruppen	Krankheitstage auf 100 Arbeiter			
	klimawechselnde und staubige Arbeitsstätten	Eisen- und Metallwerkstätten	sonstige Arbeitsstätten	Büros
I. Hautkrankheiten	466,0	183,2	242,7	84,8
II. Krankheiten der Atmungsorgane	421,4	238,8	349,5	147,6
III. Krankheiten der Verdauungsorgane	424,4	311,8	381,4	234,8
IV. Krankheiten der Kreislaufsorgane	379,0	434,0	532,2	252,2
V. Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane	236,0	40,9	179,7	164,8
VI. Erkältungskrankheiten	437,0	299,1	334,2	243,4
VII. Infektionskrankheiten	3,5	19,1	46,4	60,2
VIII. Krankheiten der Bewegungsorgane	791,8	395,6	617,0	214,0
IX. Augen-, Ohren- und Nasenkrankheiten	87,2	107,0	80,7	86,8
X. Betriebsunfälle	842,2	1013,9	707,8	243,9
XI. Sonstige Krankheiten	611,5	370,8	546,2	296,5
Insgesamt	4732,0	3414,0	4017,0	2029,0

Aus den Daten von Tabelle 16 geht hervor, daß je nach Krankheitsgruppe auf 100 Arbeiter in der „klimawechselnden und staubigen" Arbeitsraumgruppe auf die Hautkrankheiten doppelt soviel Krankheitstage entfallen als in den übrigen Arbeitsraumgruppen der Körperarbeiter. Auch in der Krankheitsgruppe der Atmungsorgane zeigt sich ferner ein Unterschied, was insbesondere den staubigen Arbeitsräumen zur Last gelegt werden kann. Vom Einfluß der klimatischen Erscheinungen und der anderen Arbeitsverhältnisse auf den Gesundheitszustand der Arbeiter zeugt auch der Umstand, daß die Krankheiten der Bewegungsorgane in den „klimawechselnden" Arbeitsstätten die meisten Krankheitstage zeitigen. Es ist ferner zu ersehen, daß in den klimawechselnden und staubigen" Arbeitsräumen, in den „Eisen- und Metallwerkstätten", sowie in den „sonstigen Arbeitsstätten" sich die meisten Krankheitstage aus den Betriebsunfällen ergeben; darunter ragt der Wert der in den „Eisen- und Metallwerkstätten" Arbeitenden stark hervor.

Tabelle 17. *Zahl der Krankheitstage bei den mit Arbeitsunfähigkeit verbundenen Betriebs- und Nichtbetriebsunfällen auf 100 Arbeiter, je nach Arbeitsstätte (1954—1956)*

Krankheitsgruppe	Arbeitsstätten			
	Klimawechselnd und staubig	Eisen- und Metallwerkstätten	Sonstige Arbeitsstätten	Büros
Betriebsunfälle	493,2	680,9	321,5	66,2
Nicht Betriebsunfälle	349,0	333,0	386,3	177,7
Insgesamt	842,2	1013,9	707,8	243,9

Aus Tabelle 17 ergibt sich, daß die meisten Krankheitstage — auf 100 Arbeiter gerechnet — nach den Betriebsunfällen in den „Eisen- und Metallwerkstätten" und in den „klimawechselnden und staubigen" Arbeitsräumen zu beobachten sind. Die Zahl der Krankheitstage der „Büroarbeiter" stellt ungefähr ein Zehntel derjenigen der in den beiden vorerwähnten Arbeitsstätten Beschäftigten dar. Dagegen werden in der Gruppe der „sonstigen" Körperarbeiter die meisten Krankheitstage durch Unfälle außer Betrieb veranlaßt.

Tabelle 18 zeigt die Durchschnittsdauer der Erkrankungen. Die durchschnittliche Krankheitsdauer ist unter den „sonstigen Körperarbeitern" am längsten (16,0). Die weitere Reihenfolge betrifft die Gruppen der in den „klimawechselnden und staubigen" Arbeitsräumen, sodann in den „Büros" und schließlich in den „Eisen- und Metallwerkstätten" Arbeitenden (14,0; 13,8; 13,5).

In bezug auf die Krankheitsgruppe ist die durchschnittliche Krankheitsdauer in allen 4 Arbeitsstätten in der Gruppe der Kreislauforganerkrankungen am längsten. Die Durchschnittsdauer der Krankheiten

Tabelle 18. *Die Gestaltung der durchschnittlichen Krankheitsdauer, je nach Krankheitsgruppen und Arbeitsstätten (1954—1956)*

Krankheitsgruppen	Klimawechselnde und staubige Arbeitsstätten	Eisen- und Metallwerkstätten	Sonstige Arbeitsstätten	Büros
I. Hautkrankheiten	13,2	9,2	11,4	12,4
II. Krankheiten der Atmungsorgane	26,4	31,2	23,7	19,1
III. Krankheiten der Verdauungsorgane	11,8	16,6	15,3	17,2
IV. Krankheiten der Kreislaufsorgane	28,4	41,0	34,8	24,7
V Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane	13,1	12,6	16,3	13,2
VI. Erkältungskrankheiten	5,5	5,4	5,8	5,1
VII. Infektionskrankheiten	24,6	21,7	33,7	22,0
VIII. Krankheiten der Bewegungsorgane	16,1	15,7	17.8	15,2
IX. Augen-, Ohren- und Nasenkrankheiten	14,5	11,4	11,9	23,8
X. Betriebsunfälle	14,0	12,5	17,3	17,9
XI. Sonstige Krankheiten	21,6	18,8	24,2	21,4
Insgesamt durchschnittliche Krankheitsdauer	14,0	13,5	16,0	13,8

der Bewegungs-, Harn- und Geschlechtsorgane, Infektions- und Erkältungskrankheiten ist in der Gruppe der „sonstigen Körperarbeiter" am längsten, während die Erkrankungen der Atmungs- und Kreislauforgane unter den Arbeitern der „Eisen- und Metallwerkstätten" von längster Dauer sind.

Wir haben im ersten Teil unserer Studie die Gestaltung der Erkrankungsverhältnisse unserer Betriebsarbeiter im Vergleich zu den einzelnen Betrieben überprüft. Es ergab sich, daß in der Morbiditätsdynamik der einzelnen Betriebe wesentliche Unterschiede vorhanden sind. Wir haben mehrmals darauf hingewiesen, daß sich die Unterschiede mit den Arbeitsverhältnissen und mit deren Einwirkung auf die Morbidität erklären lassen. Wir versuchten durch instrumentelle Untersuchungen an verschiedenen Arbeitsstellen der Betriebe gerade dieser Frage nahezukommen oder dieses Problem klarzustellen. Im zweiten Teil unserer Abhandlung ist durch Gruppierung unseres Materials nach den analogen Arbeitsstätten und Arbeitsverhältnissen, durch Vergleichsanalyse der einzelnen Daten und an der Hand der daraus gezogenen Schlußfolgerungen die in entscheidender Weise beeinflussende Einwirkung der Arbeitsraumverhältnisse auf die Morbidität der Betriebsarbeiter deutlich wahrnehmbar.

Zusammenfassung

Verfasser haben die im Zeitraume 1954—1956 vorgekommenen, insgesamt 7717 mit Arbeitsunfähigkeit verbundenen Erkrankungsfälle der Arbeiter von 4 Pécser Betrieben (Lederfabrik, Kokswerk, Porzellan- und Maschinenfabrik) bearbeitet.

In den 4 Betrieben fanden sich im allgemeinen mit größter Häufigkeit die Erkältungskrankheiten, danach die Betriebsunfälle, sodann die Erkrankungen der Bewegungsorgane und schließlich die Verdauungskrankheiten.

Die Gesamtzahl der Unfälle betraf 45% Unfälle außer Betrieb und 55% Betriebsunfälle. Der hohe Prozentsatz der Unfälle außer Betrieb läßt sich mit der Zweihäusigkeit vieler Arbeiter erklären.

Da die Arbeitnehmer der 4 Betriebe in 35% aus Frauen und in 65% aus Männern bestehen, erschien der Vergleich der Erkrankungsfälle je nach Geschlecht zweckmäßig und erforderlich. Unter den Arbeiterinnen ist die Erkrankungsfrequenz größer. Bei den Männern sind die Krankheiten der Haut, der Atmungsorgane, der Bewegungs- und Sinnesorgane sowie die Betriebsunfälle mit größerer Häufigkeit vertreten, während bei den Frauen die Krankheiten der Verdauungs-, Kreislauf-, Harn- und Geschlechtsorgane sowie die Erkältungskrankheiten häufiger sind.

Die Gestaltung der Erkrankungsfälle der Frauen weicht in den verschiedenen Altersstufen von derjenigen der Männer in bedeutendem Maße ab. Bei den männlichen Arbeitern sind nämlich die meisten Erkrankungen im Alter zwischen 40 und 49 Jahren, bei den Arbeiterinnen dagegen zwischen 20 und 29 sowie zwischen 30 und 39 Jahren zu beobachten. In der Altersstufe der über 50jährigen nimmt die Zahl der Erkrankungsfälle bei den Männern ab, bei den Frauen dagegen zu. Die Zahl der Atmungs- und Kreislauforganerkrankungen nimmt mit steigendem Alter in beträchtlichem Maße zu. Die Zahl der Betriebsunfälle ist unter den jungen Arbeitern am höchsten, welcher Umstand sich mit deren Mangel an Übung erklärt und zugleich auf die Wichtigkeit einer Unterweisung in der Unfallverhütung verweist.

Die oben erwähnten Erkrankungsfälle ergaben im Laufe der 3 Jahre 112277 mit Arbeitsunfähigkeit einhergehende Krankheitstage. Verfasser analysieren eingehend auch die Gestaltung der Krankheitstage je nach Krankheitsgruppe und Geschlecht.

In der Gestaltung der Morbiditätsverhältnisse der 4 Betriebe weisen Verfasser an der Hand der Vergleichsuntersuchungen in nahezu sämtlichen Krankheitsgruppen wesentliche Unterschiede nach. So nimmt in der Unfallgruppe die Maschinenfabrik die führende Rolle ein; in diesem Betrieb gibt es sehr viele Augenverletzungen. Im Kokswerk und in der Porzellanfabrik ist die Frequenz der Erkältungskrankheiten größer als in den beiden anderen Betrieben. Hautkrankheiten finden sich in der Maschinenfabrik häufiger. Die Krankheiten der Verdauungsorgane zeigen in der Porzellanfabrik eine größere Frequenz. Die meisten Erkrankungen der Harn- und Geschlechtsorgane sind in den beiden Betrieben nachweisbar, wo etwa 50% der Arbeitnehmer aus Frauen bestehen.

Die Krankheitstage zeigen — samt der durchschnittlichen Krankheitsdauer — in den 4 Betrieben gleichfalls ein unterschiedliches und

bezeichnendes Bild. Verfasser haben in den 4 Betrieben auch die jährliche und monatliche Gliederung der wegen Arbeitsunfähigkeit ausfallenden Arbeitstage im Verhältnis zur Gesamtzahl der Krankheitstage mit Aufmerksamkeit verfolgt und festgelegt.

Die Ursache der in der Morbiditätsdynamik der 4 Betriebe erscheinenden Unterschiede führen Verfasser hauptsächlich auf die Beschäftigungsumstände zurück; aus diesem Grunde zogen sie die 4 Betriebe zusammen, indem sie aus den unter mehr oder minder gleichen oder ähnlichen Arbeitsverhältnissen Arbeitenden je eine Gruppe bildeten. Nebst Überprüfung der Arbeitsumstände wurden zur Charakteristik des Arbeitsklimas in verschiedenen Arbeitsräumen der Betriebe zu verschiedenen Zeitpunkten Temperatur-, Dampfgehalt-, Katawert- und Sandkörnchenzahlbestimmungen ausgeführt. Auf Grund dieser Untersuchungen wurden die ähnlich beschaffenen Arbeitsstätten der 4 Betriebe folgendermaßen festgestellt: 1. Klimawechselnde und staubige Arbeitsstätten, 2. Eisen- und Metallwerkstätten, 3. sonstige Arbeitsstätten und 4. Büros.

Die meisten Erkrankungsfälle fanden sich unter den in den klimawechselnden und staubigen Arbeitsstätten Beschäftigten. Die Erkältungskrankheiten der in den vorerwähnten Arbeitsstätten Arbeitenden zeigten im Vergleich zu denen der übrigen Arbeiter eine bedeutend größere Häufigkeit, welchen Umstand Verfasser mit der prädisponierenden Rolle der Arbeitsklimaverhältnisse erklären. In den obigen Arbeitsräumen sind auch die meisten Erkrankungen der Bewegungs-, Verdauungs- und Atmungsorgane anzutreffen. Die Erkrankungen der Kreislauforgane kommen in größter Anzahl unter den sonstigen Körperarbeitern vor. Die in den sonstigen Arbeitsstätten Beschäftigten gehören nämlich zu den älteren Jahrgängen.

Es entfallen bei den in den klimawechselnden und staubigen Arbeitsräumen Arbeitenden auf die Hautkrankheiten doppelt soviel Krankheitstage als bei den in den übrigen Arbeitsstätten Beschäftigten. Dasselbe gilt auch von den Krankheiten der Atmungs- und Bewegungsorgane. Bei den Arbeitern der Eisen- und Metallwerkstätten tritt die Zahl der Betriebsunfälle und der Krankheitstage stark hervor.

Nach Ansicht der Verfasser ist die Ursache der in der Morbiditätsdynamik der überprüften 4 Betriebe in Erscheinung tretenden essentiellen Differenzen in den Arbeitsverhältnissen, und in deren Einwirkung auf die Morbidität zu suchen. Verfasser versuchten durch instrumentelle Untersuchungen in den verschiedenen Arbeitsstätten gerade diese Frage zu klären. Das Material wurde je nach analogen Arbeitsstätten und Arbeitsverhältnissen angeordnet. Die Vergleichsanalyse des Morbiditätsmaterials der an ähnlichen Arbeitsstellen Beschäftigten und die daraus gezogenen Schlußfolgerungen zeigen deutlich den entscheidenden Einfluß der Arbeitsraumverhältnisse auf die Morbidität der Betriebsarbeiter.

Die Untersuchungsresultate und die daraus gezogenen Schlüsse liefern weitere Beiträge für die Praxis, zur Betriebsorganisation und zur Ausbildung der Gesundheitsfürsorge der Betriebsarbeiter.

Literatur

[1] Abramov, V. J.: Über die Ursachen der Morbidität in zwei Hüttenwerken. Szovjet. Zdravoochran. **5**, 18—20 (1953).

[2] Freidlin, C. J.: Arbeitsorganisation des Betriebsarztes. Budapest 1951.

[3] Gortvay, Gy.: Arbeitshygiene. Budapest 1944.

[4] Gortvay, Gy.: Handbuch des Betriebsarztes. Budapest 1948.

[5] Illés, Gy.: Gestaltung der mit Arbeitsunfähigkeit einhergehenden Erkrankungen. Népegészségügy **10**, 254 (1958).

[6] Janikovszky, B.: Aufgaben des Betriebsarztes im Kampfe um die Verringerung der Morbidität. Népegészségügy **12**, 401 (1952).

[7] Károlyi, Gy.: Gestaltung der Morbidität hinsichtlich der Krankengelder in zwei landwirtschaftlichen Betrieben auf Grund der Angaben von zwei Jahren. Népegészségügy **3**, 62 (1959).

[8] Krassóy, K.: Über die rheumatischen Erkrankungen der Bewegungsorgane der bei den Koksöfen beschäftigten Arbeiter der Pécser Kokereianlagen. Népegészségügy **9**, 309 (1952).

[9] Kun, L., u. S. Fejér: Morbiditätsverhältnisse im Pécs-Mecseker Kohlenbecken. Budapest 1958.

[10] Kuvsinnikova, P. A.: Wie soll die Untersuchung der Morbidität hinsichtlich der gesundheitlichen Fachgebiete verbessert werden? Szovjet. Med. **3**, 45—46 (1953).

[11] Madarász, M.: Klassifikation und Bedeutung der Statistik über die Fremdkörper in der Hornhaut vom Gesichtspunkte des Arbeitsstundenausfalles. Népegészségügy **12**, 415 (1952).

[12] Marton, Z.: Evidenz der mit vorübergehenden Arbeitsunfähigkeit einhergehenden Erkrankungen in der betriebsärztlichen Ordination der Györer Waggon- und Maschinenfabrik. Népegészségügy **12**, 410 (1952).

[13] Mazur, M. M.: Untersuchung der Morbidität bei Industriearbeitern. Szovjet. Zdravoohran. **2**, 23—28 (1953).

[14] Miskolczy, V.: Die Betriebsarbeit und das Altern. Népegészségügy **3—4**, 71 (1958).

[15] Somogyi, Gy.: Gesundheitsstatistik. Budapest 1954.

[16] Szemasko, N. H., u. J. I. Rodov: Gesundheitsschutz in den Sowjetbetrieben. 1949.

[17] Szotozskova, N. F.: Eine Methode des Studiums der mit vorübergehender Arbeitsunfähigkeit einhergehenden Erkrankungen. Szovjet. Zdravoohran. **5**, 23—28 (1953).

Imre Köhegyi, Lajos Kun, Endre Mérö,
Hygienisches Institut der Medizinischen Universität
Pécs (Ungarn), Kossuth tér 3/a

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 286—299 (1960)

Aus dem Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten, Prag (Direktor: Prof. MUDr. J. Teisinger), Abteilung für die Physiologie der höheren Nerventätigkeit

Bestimmung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Großhirnrinde und ihre Verwendung in der Pharmakologie und Toxikologie

I. Mitteilung

Methodik, Kontrollversuche und physiologische Grundlagen

Von

A. Mikiska, Prag

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 13. Juni 1960)

Die Bestimmung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Rinde wurde in unserem Laboratorium zum erstenmal für die Bewertung der Tiefe und Länge der Narkose verwendet (Benešová, Horváth und Mikiska 1956). Es erwies sich, daß die Reizschwelle in der Narkose steigt und daß die Schwellenerhöhung in Prozenten des Ausgangswertes der Tiefe der Narkose, wie sie nach dem Verschwinden der Posturalreflexe (die Methode von Magnus und Girndt) bestimmt wird, entspricht. In dieser Arbeit war der Vorgang der Reizschwellenbestimmung (Dauer der Reizung und Abstände der Reize) nicht genau standardisiert; deswegen schwankten die Schwellenwerte etwa um 20%, was für die Bewertung der Narkotica genügt, weil die Schwellenerhöhung schon bei der Applikation mittlerer Dosen 100—200% ist. Bei großen Dosen der Narkotica ist die Großhirnrinde unreizbar.

Bei dem Versuch, die Methode für Bewertung industrieller Gifte zu verwenden, erwies es sich, daß die Schwellenveränderungen viel kleiner waren. Deswegen war es nötig, erstens einen neuen Operationsvorgang einzuführen, zweitens den Messungsvorgang zu standardisieren. Die Methodik und die Ergebnisse über die Wirkung von Trichloräthylen und Parathion beim Kaninchen wurden in unserer Arbeit von 1957 (Králová, Mikiska und Pařízek) beschrieben.

Aus der Literatur sind uns folgende Arbeiten über pharmakologische Beeinflussung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Rinde bekannt: Richard (1939) über Evipan, Rascanu u. Mitarb. (1939) über Chloroform, Evipan und Veronal, Bohm und Petersén (1953) über Dial, Wyke (1955) über Pentobarbitone (Nembutal) und Pentothal, Votava, Benešová und Metyšová (1958) über Pentothal und Phenothiazinderivate, Malkiman (1954b) über Pentamethylentetrazol, Lev (1956) über Strychnin, Coffein und Benzedrin, Schlag (1956) über Acetylcholin und andere Vasodilatantia, Levitina (1948) und Palatnik (1948, 1949) über Bulbokapnin, Babskij und Malkiman (1952) und Malkiman (1954a) über Adenosintriphosphorsäure und Monobromessigsäure.

Aus allen Literaturangaben ergibt sich, daß Stoffe mit narkotischer Wirkung zu einer Erregbarkeitsverminderung der Großhirnrinde führen, die sich als eine Reizschwellenerhöhung äußert, Krampfgifte (wie z. B. Pentamethylentetrazol, Parathion, Coffein, Strychnin und Benzedrin) dagegen Erregbarkeitserhöhung, d. h. Schwellenverminderung, hervorrufen.

In der nachstehenden Mitteilung wollen wir die Methode für Kaninchen und Meerschweinchen und die Ergebnisse der Kontrollversuche über Schwankungen der Schwellenwerte beschreiben. Da die Ergebnisse unserer Arbeit von 1957 über Wirkung von Trichloräthylen und Parathion noch nicht in deutscher Sprache veröffentlicht waren, möchten wir sie noch einmal in aller Kürze wiederholen.

In den zwei weiteren Mitteilungen werden Ergebnisse mit Verwendung unserer Methode für den Vergleich der Neurotoxicität von Benzol, Toluol und Xylol sowie Trichloräthylen und Trichloräthanol beschrieben.

Methodik

Da bei einem toxikologischen Versuch die Reizung auch im Wachzustand vorgenommen sein muß, werden dafür eingeheilte epidurale Elektroden verwendet. Bei dem Versuch wird das Meerschweinchen auf einem Operationsbrett befestigt, das Kaninchen wird entweder am Operationstisch fixiert oder von einem Mitarbeiter gehalten. Bei der Arbeit mit Kaninchen ist die Anwesenheit von 2 Personen nötig (für den Fall, daß das Tier unruhig wäre), während das Meerschweinchen der Experimentator selbst mit einer Hand festhalten kann.

Die Elektroden und der Operationsvorgang waren in der Mitteilung von Horváth, Mikiska und Pařízek (1956) beschrieben; wir führen hier die wesentlichen Angaben über die Elektroden an.

Die Elektrode wird aus Acrylkunstharz für zahnärztliche Zwecke (Duracryl der Fa. Spofa — Dental) in eine Messingform abgegossen. Zwei Kontakte aus Silberdraht vom Durchmesser 0,8 mm sind in Löcher entsprechender Größe befestigt; die Enden, die die Dura mater berühren, sind anodisch mit einer Schicht von Silberchlorid bedeckt.

Die Trepanation ist über dem Zentrum der motorischen Projektion der vorderen Extremität durchgeführt; seine kraniocerebrale Topographie ist bei dem Kaninchen und bei dem Meerschweinchen dieselbe. Sie ist in Abb. 1 dargestellt. Genaue Orientierung wird mittels elektrischer Reizung während der Operation ermöglicht.

Bei dem Kaninchen wird die Spongiosa am Rande der ovalen Trepanationsöffnung bis etwa 2—3 mm seitwärts mit einer zahnärztlichen Sichel beseitigt, dann wird die Elektrode eingelegt und um 90° gedreht, so daß die Facetten der Elektrode zwischen die Lamina externa und Lamina interna der Schädelknochen befestigt werden. Diese Art der Befestigung ist dem „Bajonettverschluß" ähnlich; sie hat sich besser bewährt als die Befestigung mit einem Gewinde. Die Rückdrehung wird durch Fixation mit Duracryl verhindert, wonach die Haut zusammengenäht wird (Abb. 2). Es ist möglich, dem Kaninchen mehrere solcher Elektroden einzuoperieren, wir selbst haben für elektrencephalographische Zwecke bis 4 Rindenelektroden und 4 subcorticale Elektroden (d. h. 16 Kontakte) verwendet.

Bei dem Meerschweinchen ist der Knochen viel dünner, deswegen wird die Elektrode zwischen den Schädelknochen und der Dura mater befestigt; die Fixation mit Duracryl am Knochen verhindert nicht nur die Rückdrehung, sondern auch die Eindrückung der Elektrode gegen das Gehirn. Es war nicht möglich, mehrere

Elektroden in dieser Weise dem Meerschweinchen einzuoperieren, da sonst eine Gehirnkompression entstehen würde.

Die Verbindung der Elektrode mit dem Stimulator wird mittels einer dünnen Litze durchgeführt, als Konnektoren bewähren sich Federn von Miniaturröhrensockeln, da sie elastisch und gut lötbar sind.

Es ist möglich, für die Reizung der motorischen Rinde auch Nadelelektroden (verkürzte entomologische Stecknadeln) zu verwenden. Nach dem Einschlagen werden diese mit Duracryl am Knochen befestigt; auch die schräge Lage trägt zur

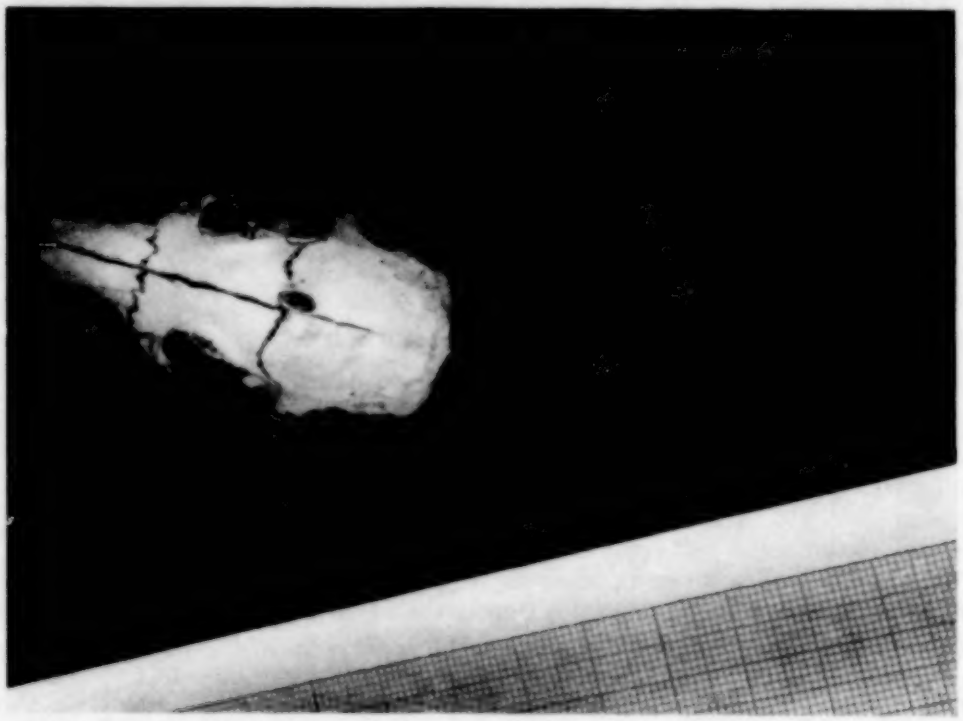


Abb. 1. Kraniocerebrale Topographie der motorischen Zone bei Meerschweinchen und Kaninchen. *Links:* Schädel des Meerschweinchens mit implantierter Reizelektrode. Die Suturen sind mit Tusche angefärbt. *Rechts:* Reizelektrode, Ansicht von der Gehirnfläche. *Unten:* Millimeterpapier

Verhinderung des Herausfallens bei. Bei dem Kaninchen sind die Reizschwellen bei Verwendung der Nadelelektroden 2—3mal höher als bei epiduralen Elektroden (5—6 V_{eff}), da der Elektrodenwiderstand größer ist und nur ein Teil der Stromschleifen die Rinde durchschneidet. Bei dem Meerschweinchen gibt es hier eine Gefahr des Durchbohrens des Knochens, so daß die Nadeln nicht zu fest eingeschlagen werden dürfen.

Mit den Nadelelektroden haben wir bis jetzt wenig Erfahrungen, alle Versuche, die unten beschrieben sind, wurden mit epiduralen Elektroden durchgeführt.

In Anbetracht der Gründe, die in der Besprechung analysiert sind, verwenden wir zu der Reizung den Wechselstrom sinusoidaler Form mit der Frequenz 50 Hz, der vom Stromnetz abgenommen, transformiert und mit einem Potentiometer geregelt wird. Der Reizstrom wird mit einem elektromechanischen Unterbrecher eingeschaltet, und zwar jede 6. sec auf die Dauer von 0,6 sec. Der Unterbrecher, den wir verwendet haben, ist nicht geräuschlos; es ist unentbehrlich, ihn für die ganze Dauer des Versuches einzuschalten, nicht nur dann, wenn gereizt wird. Alle Klänge, die wiederholt mit dem Augenblicke des Reizes synchron sind, können nämlich zu

bedingten Reizen werden und selbst die Muskelkontraktion hervorrufen (Nikolajeva 1955, unsere Versuche).

In den meisten Versuchen haben wir die Kontraktion der vorderen Extremität nur visuell beobachtet; für die objektive Registration haben wir einen Potentiometergeber, einen Verstärker und einen elektromagnetischen Tintenschreiber verwendet.

Der Vorgang der Schwellenbestimmung ist wie folgt: Man beginnt die Reizung mit einem Spannungswert, der um 20—25% höher ist als der zuletzt festgestellte Schwellenwert. Dann wird die Reizspannung herabgesetzt, und zwar in Stufen von

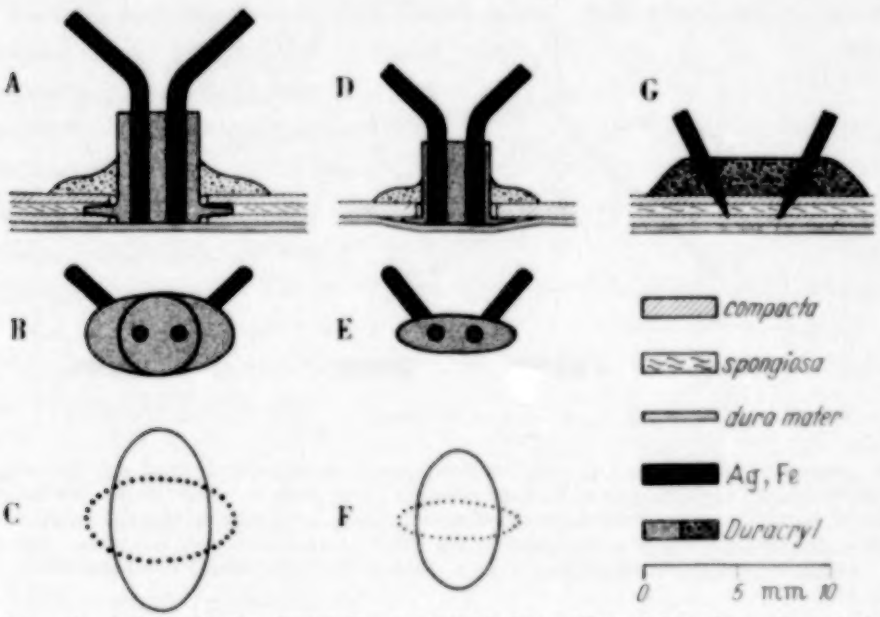


Abb. 2 A—G. Schematische Darstellung verschiedener Reizelektroden. Der Anteil von Acrylkunstharz, welcher durch Punktierung bezeichnet ist, wird erst während der Operation zur Fixation der Reizelektrode aufgetragen. A—C Epidurale Elektrode für Kaninchen. D—F Epidurale Elektrode für Meerschweinchen. A und D Querschnitt, B und E Ansicht von der Gehirnfläche, C und F Lage der Elektrode (punktiert) in Beziehung zur Trepanationsöffnung (ununterbrochen). G Nadelelektroden für Kaninchen (Querschnitt)

etwa 5%; mit jedem Spannungswert wird die Reizung mehrmals (3mal oder 4mal) durchgeführt; als Reizschwelle wird nur derjenige Wert angenommen, bei dem bei wiederholter Reizung die Muskelkontraktion nicht verschwindet.

Wir bestimmen die Reizschwelle jede 5 min; 6 Bestimmungen, die in einer halben Stunde gemessen wurden, ergeben eine Serie, von deren Schwellenwerten der Durchschnitt berechnet wird. Die Pausen zwischen den Messungsserien werden in der Dauer von einer halben Stunde oder länger gemäß der Aufgabe des Versuches gewählt.

Toxische Stoffe werden in intraperitonealer Injektion verabreicht, da es nötig ist, daß sich ihre Konzentration im Blut während der halben Stunde (d.h. während der Dauer einer Messungsserie) nicht erheblich ändert. Wir haben die Injektion in den meisten Versuchen 5 min vor dem Beginn der nachfolgenden Messungsserie eingespritzt. Für die Sicherung einer bestimmten Blutkonzentration würde sich vorzüglich eine dauernde intravenöse Infusion oder eine Exposition in Dämpfen des toxischen Stoffes eignen.

Für die Bewertung können wir selbstverständlich nicht die absoluten Schwellenwerte verwenden, weil sie nicht nur von der Erregbarkeit der Rinde, sondern auch

von physikalischen Faktoren, hauptsächlich von den Raumverhältnissen der Elektrode zu dem motorischen Zentrum (die den Anteil der wirksamen Stromschleifen bestimmen) abhängen. Da aber die Reizelektrode ihre Lage über dem motorischen Zentrum nicht ändert, wir unpolarisierbare Elektroden verwenden und die wirkliche Dauer der Reizung kurz ist, können wir annehmen, daß das Ohmsche Gesetz gilt und daß wir die relativen Veränderungen der Reizspannung bei verschiedenen Tieren vergleichen können. Deswegen wird bei unseren Versuchen die Schwellenerhöhung (oder -verminderung) in Prozenten des Ausgangswertes (des Durchschnittes der ersten Messungsserie, vor der Injektion) ausgedrückt.

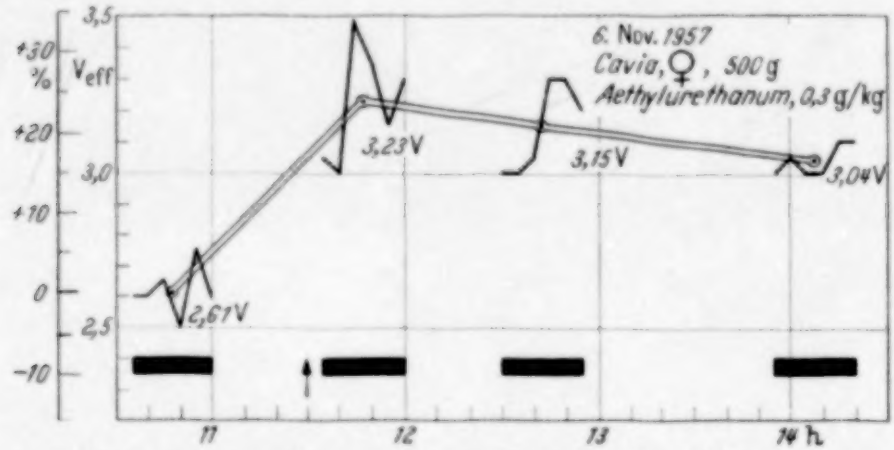


Abb. 3. Verlauf eines Versuches (zur Darstellung der Zeitabstände und des Berechnungsvorganges. Achse X: Zeit, Achse Y: Reizschwelle; von dem Prozentenmaßstab kann man die Schwellenerhöhung in Prozenten des Durchschnittes der ersten Messungsserie ablesen. Schwarze Rechtecke: einzelne Messungserien. Pfeil: Augenblick der Injektion. Ringe mit zweifacher Verbindungslinie: Durchschnitte der einzelnen Messungsserien

Der Anschaulichkeit wegen möchten wir als Beispiel den Verlauf eines Versuches mit Urethan anführen (Abb. 3).

Ergebnisse

Wenn man eine physiologische Größe als Indicator der pharmakologischen oder toxischen Wirkung verwenden will, muß man zuerst die Grenzen der „spontanen" Schwankungen, die durch verschiedene Nebenfaktoren (die man nicht alle beseitigen kann) verursacht werden, bestimmen.

Wir haben die Schwankungen der corticalen motorischen Reizschwelle bei den Meerschweinchen in 44 Kontrollversuchen gemessen. Zwei Serien von je 6 Messungen der Reizschwelle wurden in jedem Versuche durchgeführt; die Durchschnitte der Werte in der ersten und zweiten Serie wurden berechnet und ihre Differenz in Prozenten des Durchschnittes der ersten Messungsserie ausgedrückt (in der gleichen Weise, wie wir die Schwellenvergrößerung oder -verminderung bei pharmakologischen Versuchen bewerteten).

Die statistische Verteilung der „spontanen" Schwankungen der Reizschwelle ist in der Abb. 4 dargestellt.

Aus dieser Abbildung ist es ersichtlich, daß die beobachtete Verteilung der Gaußschen Normalverteilung entspricht, was wir auch durch den Test von SMIRNOV und KOLMOGOROV bestätigt haben ($P = 0{,}9926$). Die Parameter der Normalverteilung sind wie folgt: Durchschnitt $\bar{x} = -0{,}62 \pm 0{,}33\%$, mittlere Abweichung $\hat{\sigma} = 2{,}2\%$. (Diese Werte sind auch in einer Übersichtstabelle in der Arbeit von MIKISKOVÁ 1960 angegeben.) Wenn man aus dem Gesetze der Normalverteilung den theoretischen Variationsbereich für 99% der spontanen Schwankungen berechnet ($\bar{x} \pm 2{,}58\ \hat{\sigma}$), bekommt man die Werte von —6% bis +5%; dieser Variationsbereich entspricht auch demjenigen, den wir tatsächlich in 44 Versuchen beobachteten.

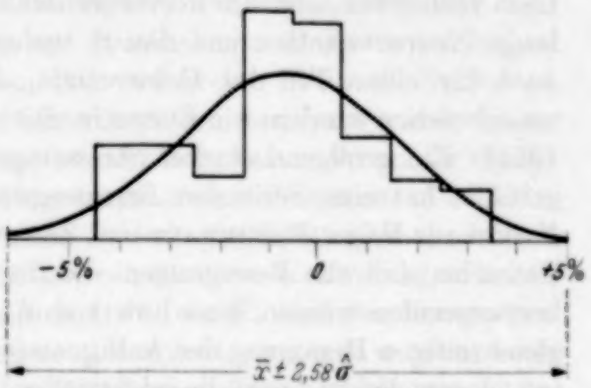


Abb. 4. Statistische Verteilung (Histogramm) der „spontanen" Reizschwellenschwankungen in 44 Versuchen bei Meerschweinchen. Die Kurve: Verlauf der entsprechenden Normalverteilung. Unten: Theoretischer Variationsbereich für 99%-Werte der „spontanen" Schwankungen

Man kann daher daraus schließen, daß bei einem pharmakologischen Versuch eine Schwellenveränderung, die außerhalb dieses Variationsbereiches (—6%; +5%) liegt, statistisch signifikant ist (für die Verläßlichkeitsgrenze 1%). Deshalb können wir auch bei einem einzigen pharmakologischen oder toxikologischen Versuch von einer signifikanten Erregbarkeitserhöhung oder -verminderung sprechen.

Die Schwellenschwankungen sind auch dann nicht wesentlich größer, wenn die Messungsserien in längeren Zeitabständen ermittelt werden (bis 6 Std). Die intraperitoneale Injektion der physiologischen Lösung hat auch keinen merkbaren Einfluß auf die Reizschwellenwerte. Diese Tatsachen sind tabellarisch und graphisch in der Arbeit von MIKISKOVÁ (1960) dargestellt.

In unserer Arbeit aus dem Jahre 1957 (KRÁLOVÁ, MIKISKA und PAŘÍZEK) haben wir die Reizschwellenschwankung bei Kaninchen bestimmt. Die Zahl der Versuche war zu klein, so daß wir nicht das Verteilungsgesetz bestimmen konnten, aber auch bei den Kaninchen haben wir positive gerade so oft als negative Schwellenschwankungen, die in keinem Falle größer als 5% waren, beobachtet. In der zuletzt genannten Arbeit wurden Versuche mit der intraperitonealen Injektion von Trichloräthylen und Parathion an den Kaninchen durchgeführt. (Parathion wurde mittels Eryfor in destilliertem Wasser emulgiert.) Bei der Wirkung von Trichloräthylen in der Dose 0,2 ml/kg fand eine Schwellenvergrößerung um 25—80%, bei der Wirkung von Parathion in Dosen 3—6 mg/kg eine Schwellenverminderung um 8,5—19% statt.

Bei der Wirkung von Parathion haben wir eine merkwürdige Veränderung der Kontraktion beobachtet: Anstatt einer kurzen Muskelzuckung (die bei der

Großhirnrindenreizung normalerweise vorkommt) nimmt die Kontraktion einen tonischen Charakter an und ist oft von 1—3 nachträglichen Zuckungen begleitet.

Physiologische Grundlagen der Bestimmung der corticalen motorischen Reizschwellen

Die elektrische Erregbarkeit der motorischen Großhirnrinde ist eine Erscheinung, die viel komplizierter ist als die Erregbarkeit eines peripheren Gewebes — des Nerven oder der Skeletmuskel. Tausende Neuronen, die durch den Reizstrom erregt werden, sind miteinander synaptisch verbunden, und die hervorgerufene Erregung verbreitet sich über lange Neuronenketten und dauert mehrere Sekunden fort. Dieses gilt auch für einen Teil der Gehirnrinde, deren neuronale Verbindungen unterbrochen wurden, wie Burns in einer Serie der Arbeiten zeigte (1951, 1954). Ein genügend starker Stromimpuls, der motorischen Rinde zugeführt, hat eine Serie von Erregungsimpulsen in den corticospinalen Fasern zur Folge (Brookhart und Zanchetti 1956, Schlag 1956). Die Tatsache, daß alle Bewegungen, die durch Reizung der Großhirnrinde hervorgerufen werden, koordiniert sind, weist auf die Teilnahme einer gleichzeitigen Hemmung der Antagonisten hin. Durch diese Eigenschaften unterscheidet sich die elektrische Erregbarkeit der Gehirnrinde grundsätzlich von der Erregbarkeit eines peripheren Gewebes — des Nerven oder der Muskel. Für das periphere Gewebe gilt im allgemeinen das Alles-oder-Nichts-Gesetz, von den lokalen Erregungsprozessen und Erscheinungen bei der tiefen Narkose des peripheren Nerven abgesehen. Bei einer elektrischen Reizung des Zentralnervensystems findet dagegen eine feine Abstufung der Reaktion, bedeutsame Summation in Raum und Zeit, Adaptation usw. statt, wodurch sich die elektrische Erregbarkeit des Zentralnervensystems der Reflexerregbarkeit (deren Gesetze für das Rückenmark von Sherrington formuliert wurden) nähert. Deswegen hängt das Ergebnis der Reizung von der Reizstromart (z. B., ob durch einmalige oder rhythmische Stromimpulse gereizt wird) bedeutsam ab.

Gellhorn (1953) verglich bei den Affen die Gebiete der corticalen motorischen Projektion, die durch rhythmische Reizung und durch einmalige Stromimpulse bestimmt wurden: Die ersten waren um vieles größer. Derselbe Muskel kann bei mehreren Bewegungen teilnehmen; seine corticalen Projektionspunkte müssen nicht zusammenfallen. Daher wäre es vorteilhafter, von einer corticalen Repräsentation bestimmter Bewegungen anstatt von der Repräsentation bestimmter Muskeln zu sprechen. Dieser Umstand wurde auch für die menschliche motorische Rinde von Penfield und Rasmussen (1950) bestätigt.

Cure und Rasmussen (1954) zeigten, daß die rhythmische Reizung desselben Rindenpunktes mit verschiedenen Reizfrequenzen zu der Kontraktion verschiedener Muskelgruppen derselben Extremität führen kann. Eine ähnliche Erscheinung wurde auch von Shen Nai-cian und seinen Mitarbeitern (1956) beobachtet.

Adrian und Moruzzi (1939) und weitere Forscher haben bei den Katzen keine direkte Übertragung der Nervenerregung von der corticospinalen Faser auf das

Motoneuron (monosynaptische Aktivation) beobachtet, was auch den anatomischen Befunden bei der Katze entspricht. Bei den Affen ist das corticospinale System mehr entwickelt, und deswegen konnte die monosynaptische Aktivation von BERNHARD, BOHM und PETERSÉN (1953) und BERNHARD und BOHM (1954a, b) bewiesen werden. Diese monosynaptische Aktivation findet nur bei rhythmischer Reizung (optimale Reizfrequenz 15—20 Hz) und erst nach einigen Sekunden der Stimulation statt; Das entspricht den Bedingungen der „primären Facilitation" von GELLHORN.

HYDE, RIGGLE und GELLHORN (1954) haben bei den Affen die Frequenz der Entladungen in den motorischen Einheiten der aktivierten Muskeln studiert. Sie verwendeten höhere Reizfrequenzen als die zuletzt genannten Autoren, deswegen beobachteten sie, daß die Entladungsfrequenz oft viel kleiner war als die Reizfrequenz; die Aktivität der einzelnen motorischen Einheiten war meist asynchronisch.

Auch in unseren Versuchen mit Kaninchen und Meerschweinchen haben wir verschiedene Reizstromarten verwendet. Wenn die Schwellen durch Reizung mit einmaligen Stromimpulsen bestimmt wurden, war der Einfluß der zeitlichen Summation sehr bedeutsam. Wenn wir rhythmische Reizung (rechteckige Stromimpulse der Frequenz 25—75 Hz, die Dauer des Impulses einer halben Periode gleich, oder Wechselstrom 50 Hz) verwendeten und den Reizstrom mit einem elektromagnetischen Unterbrecher periodisch einschalteten, war der Einfluß der Summation um vieles geringer. Er brauchte nicht in Betracht gezogen zu werden, wenn zwischen den Einschaltungen des Reizstromes Zeitabstände von 12 sec verwendet wurden. Wir haben trotzdem einen Abstand von 6 sec gewählt, um eine zu lange Dauer der Schwellenbestimmung zu vermeiden. Ein geringer Einfluß der Summation auf die Reizschwellen wurde durch unseren standardisierten Messungsvorgang konstant gehalten. Zwischen der rhythmischen Reizung mit rechteckigen Stromimpulsen (im Frequenzbereich 25—75 Hz) und dem sinusförmigen Strom der Frequenz 50 Hz haben wir keine wesentliche Unterschiede beobachtet.

Die räumliche und zeitliche Summation bei der rhythmischen Reizung mit Wechselstrom wurde ausführlich von NIKOLAJEVA (1957) studiert.

Ein weiteres Teilproblem bei der Bestimmung der corticalen Erregbarkeit ist die physikalische Ausbreitung des Reizstromes. GELLHORN (1953) gibt an, daß bei der bipolaren Reizung die Stromintensität in der Entfernung 1 mm von dem Reizort auf die Hälfte sinkt. Bei der monopolaren Stimulation ist die Ausbreitung größer. PHILIPS (1956) beobachtete bei der monopolaren Reizung mit rechteckigen Stromimpulsen, daß bei der Schwellenintensität des Reizstromes, die zu der kleinsten Muskelkontraktion führt, die Betzschen Zellen bis 4 mm von dem Reizort entfernt erregt werden. MARTIN und LEWIS (1957) verglichen die Reizschwellen (festgestellt bei der monopolaren rhythmischen Stimulation mit rechteckigen Stromimpulsen) in demselben Rindenpunkte bei Verwendung der Reizelektroden verschiedener Fläche des Kontaktes mit der Rinde. Die Schwellenstromintensität war bei allen geprüften Kontaktflächen (0,25—5 mm^2) gleich, die Reizspannung schwankte entsprechend dem verschiedenen Ohmschen Widerstand. Daraus erweist es sich, daß das Rindengebiet, das bei dem Hervorrufen einer Muskelkontraktion erregt wird, größer als 5 mm^2 sein muß.

In unseren Versuchen war der Einfluß der physikalischen Ausbreitung des Reizstromes sehr bedeutsam, weil wir Tiere mit relativ kleinem Gehirn

und epidurale Reizelektroden verwendet haben. Wir konnten kaum mehr als 3 Lokalisationen der Reizelektrode unterscheiden. Die entsprechenden Bewegungen sind: Flexion der kontralateralen vorderen Extremität, Flexion der kontralateralen hinteren Extremität und Deviation der Augen und des Kopfes zu der kontralateralen Seite. Bei den Meerschweinchen beobachteten wir bei der oberschwelligen Reizung gleichzeitig zwei oder drei von den oben angeführten Bewegungen.

Wir können zusammenfassen, daß sich die Verwendung kleiner Versuchstiere für das Studium der Erregungsentwicklung im Zeitablauf oder für pharmakologische und toxikologische Versuche eignet. Für Lokalisationsversuche muß man Katzen, Hunde oder Affen verwenden.

Wenn auf eine genaue Lokalisation der Erregung verzichtet wird, kann man den Reizstrom auch der Kopfhaut zuführen (Gualtierotti 1953, Gualtierotti und Patterson 1954).

Ochs (1955) und Colle und Massion (1957) führen direkte Beweise der Hemmungserscheinungen bei der Reizung der motorischen Rinde an. Ochs beobachtete die Hemmung des patellaren Reflexes, Colle und Massion die Hemmung der inspiratorischen Aktionspotentiale im N. phrenicus.

Wenn die rhythmische Reizung der motorischen Großhirnrinde mit einer Intensität, die 50—100% oberhalb der Schwelle liegt, mehrere Sekunden dauert, entwickelt sich während der Reizung in der Rinde ein Zustand starker Erregung, der sich durch erhöhte elektrische Aktivität eines epileptiformen Typus ausweist und mehrere Sekunden oder sogar Minuten nach Beendigung der Reizung dauert. Die zur Hervorrufung dieser Erscheinung nötige Intensität und Dauer der Reizung wird manchmal „konvulsive Schwelle" genannt. Die pharmakologische Beeinflussung der konvulsiven Schwelle und des Verlaufes der epileptiformen Gehirnaktivität wurde von mehreren Autoren studiert: bei der Wirkung von Antiepileptica (Bernhard, Bohm und Taverner 1954, Bernhard, Bohm, Kirstein und Wiesel 1956, Gangloff und Monnier 1957), bei der Wirkung von verschiedensten Pharmaka mit zentralnervöser Wirkung (Delgado und Mihailovic 1956) und Hormone (Delgado 1958).

In unserer Arbeit haben wir die Reizung mit Spannungswerten hoch oberhalb der Reizschwelle vermieden. Wir haben uns überzeugt, daß Kontrollaufnahmen des Elektrencephalogramms 5, höchstens 10 min nach dem Messen einer Serie von 6 Schwellenbestimmungen mit den Normalaufnahmen (vor dem Beginn der corticalen Reizung) übereinstimmten. Es ist deswegen möglich, gleichzeitig mit dem Messen der Reizschwellen das Elektrencephalogramm und seine pharmakologische Beeinflussung zu studieren.

In den folgenden Absätzen werden wir einige Angaben über die reflektorischen Einflüsse auf die Erregbarkeit der motorischen Rinde anführen.

Gellhorn (1953), Gellhorn und Hyde (1953), Gellhorn, Riggle und Ballin (1954) beobachteten bei den Affen, daß das Rindengebiet für die Flexion einer Extremität größer ist, wenn diese gestreckt ist, als wenn sie sich im Beugezustand befindet. Dieser Einfluß der Proprioreception auf die Erregbarkeit der motorischen Rinde äußerte sich auch in unseren Versuchen (bei Kaninchen und Meerschweinchen) durch die Verschiedenheit der Reizschwellen für die gebeugte und gestreckte Extremität.

Obwohl diese Differenzen nicht groß sind (etwa 10%), ist es nötig, bei einem pharmakologischen Versuch die Lage der beobachteten Extremität konstant zu halten.

Busnel, Chauchard und Mazoué (1956) studierten die corticale und periphere motorische Chronaxie bei Mäusen und Ratten unter dem Einfluß der akustischen Stimulation sowie die Beeinflussung dieser Erscheinung durch Psychopharmaka (Chauchard und Mazoué 1956, 1957).

Die Veränderungen der Erregbarkeit der motorischen Rinde durch Reizung weiterer Receptoren wurde von den folgenden Autoren studiert: Vlasova (1955) — Reizung der Tastorgane der Mundschleimhaut; Karajev (1956) — Reizung der Receptoren in der Harnblase und im Rectum; Aleksejeva (1956) — Reizung der sensitiven Phrenicusfasern.

Mehrere Arbeiten beweisen den engen Zusammenhang der zentralen Regelung des vegetativen Nervensystems und der Gehirnrindenerregbarkeit. Die durch Reizung der Thalamus- und Hypothalamuskerne hervorgerufenen vegetativen Reaktionen sind mit Veränderungen der Erregbarkeit der motorischen Rinde verbunden (Grastyán, Lissák und Szabó 1955, Brookhart und Zanchetti 1956). Andererseits hat die Reizung der motorischen Großhirnrinde eine Blutdruckerhöhung zur Folge (Naquet 1956). Es ist bemerkenswert, daß die Schwellenspannung für diese Blutdruckreaktion in der Narkose steigt, ähnlich wie die motorische Reizschwelle.

Die Erregbarkeit der motorischen Rinde wird durch die Bildung eines bedingten motorischen Reflexes verändert. In dem Rindenpunkt, dessen Reizung die entsprechende Bewegung hervorruft, ist die Erregbarkeit stets erhöht, in anderen Punkten der motorischen Zone hängen die Erregbarkeitsveränderungen von dem Stadium der Ausarbeitung ab (Vasiljevskij und Martjanova 1954, Nikolajeva 1955).

In der Literatur finden wir wenig Angaben über die absoluten Werte der Reizschwellen. In einem akuten Versuch war diese Frage von Livingstone und Philips (1957), bei den chronisch implantierten Elektroden von Arlaščenko und Erdman (1957) studiert. Die zuletzt genannten Autoren bestätigten, daß die im Verlaufe von Tagen und Wochen nach der Operation beobachteten Schwellenveränderungen nicht nur durch Bindegewebebildung erklärt sein mögen; sie vergleichen diese Erregbarkeitsschwankungen mit den Erscheinungen der Parabiose (Wedensky 1903).

Hiermit haben wir die Abhängigkeit der corticalen motorischen Reizschwellen von der Reizstromart, der Dauer und Wiederholung der Reizung und den wichtigsten reflektorischen Einflüssen in einer kurzen Übersicht behandelt. Wir hoffen, daß dies bei den pharmakologischen und toxikologischen Versuchen zur Erkennung und Beseitigung falscher Ergebnisse helfen mag. Weitere Literaturangaben über die pharmakologische Beeinflussung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Großhirnrinde werden in der folgenden Arbeit von H. Mikisková (1960) angeführt.

Zusammenfassung

1. Für die Bewertung der Neurotoxicität industrieller Gifte wurde die Methode der Bestimmung der corticalen motorischen Reizschwellen (bei Kaninchen und Meerschweinchen) eingeführt. Die Schwellen werden bei der Reizung der Großhirnrinde durch den sinusförmigen Wechselstrom der Frequenz 50 Hz, der automatisch periodisch eingeschaltet wird, bestimmt. Die notwendige Apparatur ist sehr einfach und kann in jeder Werkstätte hergestellt werden.

2. Damit sich der Einfluß der Summation, Adaptation usw. nicht störend auf den Schwellenwert auswirkt, wurde der Messungsvorgang standardisiert. Die bei dem Einhalten dieses Vorganges bemessenen Reizschwellen schwanken bei wiederholter Messung während mehrerer Stunden höchstens um 5—6%, wenn man die Durchschnittswerte von je 6 Messungen vergleicht.

3. Die physiologischen Grundlagen der Schwellenbestimmung (die Abhängigkeit der Reizantwort von der Art, Frequenz, Dauer und Wiederholung der Reizung und von der Größe und Lage der Reizelektroden sowie die Abhängigkeit der Rindenerregbarkeit von verschiedenen reflektorischen Einflüssen) werden besprochen.

Anmerkung bei der Korrektur: Vor kurzer Zeit erschien die Arbeit von Peleška und Marková (1960). Die Autoren bestimmten die Reizschwelle bei Hunden mit rechteckigen Stromimpulsen (60 Hz, 2 m/sec). Pharmakologische Hypotension (während der Narkose mit Pentothal) mit Pentamethonium hat keinen Einfluß auf die Rindenerregbarkeit und auf die Tiefe der Narkose. Arfonad dagegen führt zu einer Schwellenerhöhung und Narkosevertiefung. In weiteren Versuchen studierten die Autoren die Qualität der motorischen Antwort und die pharmakologische Beeinflussung der durch monopolare und bipolare Reizung bestimmten Reizschwellen.

Peleška, B., and J. Marková: Changes in the threshold of excitability of the cerebral motor cortex in pharmacological hypotension and pentothal anaesthesia. Arch. int. Pharmacodyn. **125**, 199—215 (1960).

Literatur

Adrian, E. D., and G. Moruzzi: Impulses in the pyramidal tract. J. Physiol. (Lond.) **97**, 153—199 (1939).

Alekseјeva, A. N.: Veränderungen der Erregbarkeit der motorischen Großhirnrindenzone, der Atmung und des Blutdruckes bei der Reizung von zentripetalen Fasern des N. phrenicus. [Russisch.] Uč. zapiski Čkalov. gosud. pedagog. in-ta **8**, 403—419 (1956).

Arlaščenko, N. I., u. G. M. Erdman: Über parabiotische Veränderungen in der motorischen Großhirnrindenzone des Kaninchens unter dem Einfluß der chronisch implantierten Elektroden. [Russisch.] Fiziol. Ž. (Mosk.) **43**, 22—25 (1957).

Babskij, A. N., u. I. I. Malkiman: Wirkung der Adenosintriphosphorsäure auf die Chronaxie der motorischen Großhirnrindenzone. [Russisch.] Dokl. Akad. Nauk. SSSR, **84**, 1135—1138 (1952).

Benešová, O., M. Horváth u. A. Mikiska: Bewertung von Tiefe und Länge der Narkose nach den elektrophysiologischen Eigenschaften der Großhirnrinde. Physiol. bohemoslov. **5**, 188—194 (1956).

Bernhard, C. G., and E. Bohm: Monosynaptic corticospinal activation of fore-limb motoneurons in monkeys (Macacca mulatta). Acta physiol. scand. **31**, 104—112 (1954a).

Bernhard, C. G., and E. Bohm: Cortical representation of the cortico-motoneural system in monkeys. Experientia (Basel) **10**, 312—315 (1954b).

Bernhard, C. G., E. Bohm, L. Kirstein and T. Wiesel: The difference in action on normal and convulsive cortical activity between a local anaesthetic (lidocaine) and barbiturates. Arch. int. Pharmacodyn. **108**, 408—419 (1956).

Bernhard, C. G., E. Bohm and I. Petersén: Investigations on the organisation of the corticospinal system in monkeys. Acta physiol. scand. **29**, Suppl. 106, 79—105 (1953).

Bernhard, C. G., E. Bohm u. D. Taverner: Korrelation corticaler und spinaler Aktivität nach wiederholter Cortexreizung. Arch. Psychiat. Nervenkr. **192**, 620—635 (1954).

Bohm, E., and I. Petersén: Differences in sensitivity to dial of motor effects elicited by stimulation of fore- and hindlimb areas of the cat's motor cortex. Acta physiol. scand. **29**, Suppl. 106, 143—149 (1953).

Brookhart, J. M., and A. Zanchetti: The relation between electrocortical waves and responsiveness of the corticospinal system. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **8**, 427—444 (1956).

Burns, B. D.: Some properties of isolated cerebral cortex in the unanaesthetized cat. J. Physiol. (Lond.) **112**, 156—175 (1951).

Burns, B. D.: The production of after -bursts in isolated unanaesthetized cerebral cortex. J. Physiol. (Lond.) **125**, 427—446 (1954).

Busnel, R. G., P. Chauchard et H. Mazoué: Effet des sons discontinus sur l'excitabilité de l'écorce cérébrale. C. R. Soc. Biol. (Paris) **150**, 1750—1751 (1956).

Chauchard, P., et H. Mazoué: Recherches pharmacologiques sur les métachronoses audiogènes. C. R. Acad. Sci. (Paris) **243**, 89—91 (1956).

Chauchard, P., et H. Mazoué: Nouvelle contribution à l'étude expérimentale comparée des substances neuroleptiques. C. R. Soc. Biol. (Paris) **151**, 309—311 (1957).

Colle, J., et J. Massion: Etude comparative des réactions provoquées dans les nerfs médians et phréniques par la stimulation du cortex moteur. J. Physiol. (Paris) **49**, 90—101 (1957).

Cure, Ch., and T. Rasmussen: Effects of altering the parameters of electrical stimulation upon motor responses from the precentral gyrus of Macacca mulatta. Brain **77**, 18—33 (1954).

Delgado, J. M. R.: Influence of hormones upon brain excitability. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **10**, 365—366 (1958).

Delgado, J. M. R., and L. Mihailović: Use of intracerebral electrodes to evaluate drugs that act on the central nervous system. Ann. N.Y. Acad. Sci. **64**, 644—666 (1956).

Gangloff, H., and M. Monnier: The action of anticonvulsant drugs tested by electrical stimulation of the cortex, diencephalon and rhinencephalon in the unanaesthetized rabbit. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **9**, 43—58 (1957).

Gellhorn, E.: Physiological foundations of neurology and psychiatry. Minneapolis: Minn. Univ. Press (1953).

Gellhorn, E., and J. Hyde: Influence of proprioception on map of cortical responses. J. Physiol. (Lond.) **122**, 371—385 (1953).

Gellhorn, E., C. M. Riggle and H. M. Ballin: Summation, inhibition and proprioceptive reinforcement under conditions of the motor cortex and their influence on the activity of single motor units. J. cell. comp. Physiol. **43**, 405—414 (1954).

Grastyán, E., K. Lissák and J. Szabó: Cortical electric manifestations of diencephalic inhibition. Acta physiol. Acad. Sci. hung. **7**, 187—198 (1955).

Gualtierotti, T.: Stimulation of the cerebral cortex with electrodes applied outside the skull. J. Physiol. (Lond.) **122**, 17—18 (1953).

Gualtierotti, T., and A. S. Patterson: Electrical stimulation of the unexposed cerebral cortex. J. Physiol. (Lond.) **125**, 278—291 (1954).

Horváth, M., A. Mikiska u. O. Pařízek: Methodik des chronischen elektroencephalographischen Versuches bei dem Kaninchen. [Tschechisch.] Pracov. Lék. **8**, 426—429 (1956).

Hyde, J., C. M. Riggle and E. Gellhorn: The dependence of unit discharge on frequency and intensity of stimulation of the motor cortex in the macaque. J. cell. comp. Physiol. **43**, 293—310 (1954).

Karajev, A. U., u. A. A. Loginov: Wirkung der Reizung von Interoceptoren auf die Chronaxie der motorischen Großhirnrindenzone. [Russisch.] Fiziol. Ž. (Mosk.) **42**, 752—757 (1956).

Králová, H., A. Mikiska u. O. Pařízek: Die Messung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen kortikalen Zentren und ihre Verwendung in der Gewerbetoxikologie. [Tschechisch.] Pracov. Lék. **9**, 44—50 (1957).

Lev, A. A.: Veränderung des Elektroencephalogramms bei der vergrößerten Erregbarkeit der Großhirnrinde. [Russisch.] Fiziol. Ž. (Mosk.) **42**, 1021—1031 (1956).

Levitina, G. A.: Die Subordination und die Chronaxie der motorischen Großhirnrinde bei der von Bulbokapnin hervorgerufenen Katalepsie. [Russisch.] Sammelband: Subordinacija v nervnoj sisteme i jejo značenije v fiziologii i patologii, Izd. AMN SSSR., Moskva, S. 189—208 (1948).

Livingstone, A., and C. C. Philips: Maps and thresholds for the sensorimotor cortex of the cat. Quart. J. exp. Physiol. **42**, 190—205 (1957).

Malkiman, I. I.: Zum Problem der Wirkung von Adenosintriphosphorsäure auf die Erregbarkeit der Großhirnrinde. [Russisch.] Bjul. èksp. Biol. Med. **37**, 14—17 (1954a).

Malkiman, I. I.: Dynamik der Erregbarkeitsveränderungen in der Großhirnrinde vor und nach einem Krampfanfall. [Russisch.] Bjul. èksp. Biol. Med. **38**, 27—30 (1954b).

Martin, A. R., and R. S. Lewis: Variation with electrode size of thresholds for motor responses to cortical stimulation. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **9**, 726—728 (1957).

Mikisková, H.: Bestimmung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Großhirnrinde und ihre Verwendung in der Pharmakologie und Toxikologie. II. Wirkung von Benzol, Toluol und Xylol bei den Meerschweinchen. Arch. Gewerbepath. **18**, 300—309 (1960).

Naquet, R., et H. Regis: A propos des modifications tensionelles induites par stimulation du cortex cérébral chez le chat. C. R. Soc. Biol. (Paris) **150**, 753—754 (1956).

Nikolajeva, N. I.: Veränderungen der Erregbarkeit in den verschiedenen Gebieten der Großhirnrinde bei der Bildung von bedingten motorischen Reflexen. [Russisch.] Fiziol. Ž. (Mosk.) **41**, 19—24 (1955).

Nikolajeva, N. I.: Summation der Erregungen in der Großhirnrinde. [Russisch.] Fiziol. Ž. (Mosk.) **43**, 32—39 (1957).

Ochs, S.: Origin of inhibition from the motor cortex. Amer. J. Physiol. **182**, 414—419 (1955).

Palatnik, S. A.: Summation der unterschwelligen Reizung in der motorischen Großhirnrindenzone. [Russisch.] Fiziol. Ž. (Mosk.) **34**, 457—464 (1948).

Palatnik, S. A.: Summation der unterschwelligen Reizung in der motorischen Großhirnrindenzone der Poikilotherme bei Katalepsie. [Russisch.] Fiziol. Ž. (Mosk.) **35**, 27—33 (1949).

Penfield, W., and T. Rasmussen: The cerebral cortex of man. New York: Macmillan 1950.

Philips, C. G.: Cortical motor threshold and the thresholds and distribution of excited Betz cells in the cat. Quart. J. exp. Physiol. **41**, 70—84 (1956).

Rascanu, A., K. Capri et J. Popovici: L'action du chloroforme, de l'évipan et du véronal sur l'activité des centres moteurs corticaux. C. R. Soc. Biol. (Paris) **130**, 1602—1605 (1939).

Richard, A.: Sur le narcose à l'évipan. C. R. Soc. Biol. (Paris) **130**, 1016—1019 (1939).

Schlag, J. D. A.: Effect of drugs on pyramidal discharges evoked by cortical stimulation. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **8**, 421—425 (1956).

Shen Nai-cian, Shao Czjao u. Shen Do-Shan: Zusammenhang der Reizfrequenz mit der motorischen Reaktion bei direkter Reizung des sigmoidalen Gyrus des Hundes. [Chinesisch.] Acta psychol. sinica **1**, 71—83 (1956).

Vasiljevskij, V. M., u. J. P. Mart'janova: Über den Zustand des kortikalen Anteils des motorischen Analysators bei der Bildung der bedingten Reflexe. [Russisch.] Ž. vys. nerv. dej. **4**, 889—902 (1954).

Vlasova, V. K.: Wirkung der exteroceptiven Impulse auf den Funktionszustand der Großhirnrinde bei jungen Hunden. Sb. nauč. trud. Krasnojarsk. med. in-ta **4**, 14—16 (1955).

Votava, Z., O. Benešová et J. Metyšová: L'action potentiatrice de certaines derivées de la phenothiazine sur la durée et la profondeur de la narcose au Thiopental. J. Physiol. (Paris) **50**, 258—261 (1958).

Wedensky, N.: Erregung, Hemmung und Narkose. Pflügers Arch. ges. Physiol. **100**, 1—144 (1903).

Wyke, B. D.: Electrographic monitoring of barbiturate narcosis. Anaesthesia **10**, 247—259 (1955).

Dr. Aloš Mikiska,
Praha II (ČSR), Ke Karlovu 4

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 300—309 (1960)

Aus dem Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten, Prag (Direktor: Prof. Dr. J. Teisinger), Abteilung für die Physiologie der höheren Nerventätigkeit

Bestimmung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Großhirnrinde und ihre Verwendung in der Pharmakologie und Toxikologie

II. Mitteilung

Wirkung von Benzol, Toluol und Xylol bei Meerschweinchen

Von

H. Mikiskovà, Prag

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 13. Juni 1960)

Für die Bewertung der Wirkung von aromatischen Kohlenwasserstoffen auf das Zentralnervensystem haben wir bei Meerschweinchen die Methode einer Bestimmung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Großhirnrindenzentren verwendet. Die Methodik der Bestimmung und die physiologischen Grundlagen für die Bewertung der Ergebnisse wurden in einer Mitteilung von Mikiska (1960) angeführt. An dieser Stelle werden wir zuerst eine Zusammenfassung der Literaturangaben über pharmakologische Beeinflussung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Rinde angeben.

Es erweist sich, daß die elektrische Erregbarkeit ein ziemlich empfindlicher Indicator des Zustandes der Gehirnrinde ist: die Erregbarkeit der motorischen Zone verschwindet schon in 15—20 sec nach dem Unterbrechen des Blutkreislaufes (Boeles 1954).

Die auf das Zentralnervensystem wirkenden Pharmaka können wir für die Zwecke unserer Arbeit in drei Gruppen aufteilen: Narkotica, die eine Erregbarkeitsverminderung hervorrufen, Krampfgifte, die die Erregbarkeit vergrößern und Pharmaka, deren Wirkung komplizierter ist.

Die Erhöhung der corticalen motorischen Reizschwellen wurde schon von Richard (1939) bei der Evipannarkose beobachtet. Rascanu, Capri und Popovici (1939) verglichen die Reizschwellenerhöhung in der Narkose mit Chloroform, Evipan und Veronal mit der Länge und Tiefe der Narkose. In unserem Laboratorium haben Benešová, Horváth und Mikiska (1956) die Parallelität der Schwellenerhöhung mit der Tiefe der Narkose (die nach dem Verschwinden der Posturalreflexe bestimmt wurde) bei der intravenösen Barbituratnarkose bestätigt.

Wir können daraus schließen, daß man die Schwellenerhöhung während der Narkose als Maß der Narkosetiefe, d. h. der narkotischen Wirkung, verwenden kann.

Votava, Benešová und Metyšová (1958) studierten mittels der corticalen motorischen Reizschwellen die Wirkung von Phenothiazinderivaten auf den Verlauf der Barbituratnarkose.

Eine Schwellenerhöhung, die der Narkosetiefe entspricht, beobachteten wir auch bei dem Trichloräthylen, einem Narkoticum des I. Typus (mit hauptsächlich corticaler Wirkung) (Králová, Mikiska, Pařízek 1957).

Es gibt Angaben in der Literatur, wonach die Reizschwellenerhöhung in allen corticalen Punkten der motorischen Zone nicht dieselbe sein muß: Bohm und Petersén (1953) beobachteten bei der Wirkung von Dial, daß die Schwellenerhöhung für die motorischen Rindenpunkte der hinteren Extremität und für die distalen Muskeln derselben Extremität größer war. Die Autoren verwendeten eine Basalnarkose, so daß der Ausgangswert der Reizschwelle nicht dem Wachzustand des Versuchstieres entsprach; aus diesem Grunde mögen ihre Ergebnisse nicht mit den unseren verglichen werden. Trotzdem haben wir zu der Erregbarkeitsbestimmung immer denselben Rindenpunkt verwendet: den Projektionspunkt für die Flexion der vorderen Extremität.

Wyke (1955) verwendete zur Bestimmung der Rindenerregbarkeit während der Narkose die Größe der Muskelkontraktion von Gastrocnemius, die durch den Reiz einer konstanten Intensität hervorgerufen wurde. Auch in diesen Versuchen korrelierte die Narkosetiefe (durch EEG, Atmungs- und Pulsfrequenz und Reflextätigkeit bestimmt) mit der Größe der Muskelkontraktion.

Obwohl die Erhöhung der Reizschwelle bei der Wirkung von Narkotica erhebliche Werte erreichen kann, ist dagegen die Schwellenverminderung bei der Wirkung von Krampfgiften ziemlich klein: 15—20%. In der Literatur finden wir Angaben über Pentamethylentetrazol (Malkiman 1954b), Strychnin, Coffein und Benzedrin (Lev 1956) und Parathion (Králová, Mikiska und Pařízek 1957). Die Dosen der Krampfgifte in diesen Versuchen dürfen nicht zu groß sein, da größere Dosen eine motorische Unruhe hervorrufen, die die Erregbarkeitsbestimmung unmöglich macht.

Schlag (1956) beobachtete die Erregbarkeitsvergrößerung der motorischen Rinde bei der Wirkung von Acetylcholin, Physostigmin, Mecholyl, Histamin, Nicotinsäure und Amylnitrit; diese Wirkung wird sehr wahrscheinlich durch Vasodilatation in der Großhirnrinde verursacht.

Bei anderen Stoffen mit einer zentralnervösen Wirkung ist der Einfluß auf die corticale Erregbarkeit nicht so eindeutig. In der Literatur finden wir Angaben über die Wirkung von Bulbokapnin (Levitina 1948, Palatnik 1949), Adenosintriphosphorsäure und Monobromessigsäure (Babskij und Malkiman 1952, Malkiman 1954a). Da diese Autoren verschiedene Methoden zu der Erregbarkeitsbestimmung verwendeten, ist es schwer, einen Vergleich der Ergebnisse mit der Wirkung der Narkotica und Krampfgifte durchzuführen.

Methodik

Den Meerschweinchen (Gewicht 400—500 g) wurden Stimulationselektroden in einer Trepanationsöffnung über der Zone der motorischen Projektion der vorderen Extremität befestigt. — Die Reizung wurde mittels des Wechselstroms sinusoidaler Form von Frequenz 50 Hz durchgeführt; man bestimmte die Reizschwelle für die Flexion der kontralateralen vorderen Extremität. Die aromatischen Kohlenwasserstoffe wurden in einer intraperitonealen Injektion gegeben in der Pause zwischen 2 Serien von 6 Schwellenbestimmungen, und zwar 5 min vor Beginn der zweiten Messungsserie.

Die weiteren Angaben über den Operations- und Messungsvorgang wurden in der Arbeit von Mikiska (1960) angeführt. Kontrollversuche,

die in dieser Mitteilung beschrieben wurden, erwiesen, daß die Werte der motorischen Reizschwellen bei wiederholter Messung während eines Versuchstages höchstens um 5—6% schwankten (wenn man die Durchschnittswerte von je 6 Messungen vergleicht). Wir entschieden uns noch zu überprüfen, ob die intraperitoneale Injektion allein die Schwelle nicht beeinflußt.

Tabelle 1. *Veränderungen der corticalen motorischen Reizschwelle bei den Meerschweinchen*

Zeitabstand: von dem Augenblick der Injektion, in Kontrollversuchen von dem Ende der ersten Messungsserie angegeben.

Zahl der Versuche: n.

Durchschnitt der Schwellenveränderungen: $\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$, $x = \frac{U - U_0}{U_0} \cdot 100\%$.

Mittlerer Fehler des Durchschnittes: $\hat{\sigma}_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n \cdot (n-1)}}$

Mittlere Abweichung der Schwellenveränderungen: $\hat{\sigma} = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$

Stoff	Dose	Zeitabstand	$\bar{x} \pm \hat{\sigma}_{\bar{x}}$	$\hat{\sigma}$	$\sum (x_i - \bar{x})^2$	n
Kontroll-versuche	0	30 min — 1 h 00 min	−0,6 ± 0,33	2,2	205,1	44
		3 h 00 min — 3 h 30 min	−1,3 ± 1,41	3,5	59,4	6
		5 h 30 min — 6 h 00 min	−1,6 ± 1,87	4,6	104,8	6
Physiologische Lösung	0,4 ml	5 min — 30 min	−1,7 ± 0,97	2,4	28,4	6
		1 h 00 min — 1 h 30 min	−1,3 ± 0,80	2,0	19,3	6
		2 h 30 min — 3 h 00 min	−1,4 ± 1,18	2,9	41,7	6
Urethan in 20%iger Lösung	0,6 g/kg	15 min — 45 min	+51,2 ± 3,89	9,5	452,3	6
		1 h 15 min — 1 h 45 min	+35,8 ± 7,68	18,8	1767,8	6
		2 h 45 min — 3 h 15 min	+29,5 ± 6,43	15,7	1240,6	6
	1,0 g/kg	15 min — 45 min	+115,9 ± 9,85	24,1	2908,5	6
		1 h 15 min — 1 h 45 min	+89,0 ± 8,26	20,2	2048,2	6
Benzol	0,6 ml/kg	5 min — 30 min	+1,8 ± 1,67	4,1	84,0	6
		1 h 00 min — 1 h 30 min	+2,1 ± 2,38	5,9	171,9	6
		2 h 30 min — 3 h 00 min	−3,0 ± 5,26	12,9	830,6	6
Toluol	0,6 ml/kg	5 min — 30 min	+6,0 ± 2,56	6,3	197,1	6
		1 h 00 min — 1 h 30 min	+1,6 ± 1,98	4,9	117,7	6
		2 h 30 min — 3 h 00 min	−2,7 ± 2,81	6,9	236,4	6
Xylol	0,4 ml/kg	5 min — 30 min	+8,0 ± 7,70	18,9	1789,2	6
		1 h 00 min — 1 h 30 min	−2,2 ± 2,52	6,2	190,1	6
	0,6 ml/kg	5 min — 30 min	+17,4 ± 3,38	8,3	345,5	6
		1 h 00 min — 1 h 30 min	+5,1 ± 5,28	12,9	835,6	6
Trichlor-äthylen[1]	0,2 ml/kg	5 min — 30 min	+1,4 ± 2,30	5,7	159,3	6
		1 h 00 min — 1 h 30 min	+1,7 ± 1,71	4,2	88,1	6
		2 h 30 min — 3 h 00 min	−0,6 ± 1,33	3,3	53,3	6
	0,6 ml/kg	5 min — 30 min	+13,2 ± 3,33	8,2	332,9	6
		1 h 00 min — 1 h 30 min	+12,5 ± 4,08	10,0	499,7	6
		2 h 30 min — 3 h 00 min	+15,9 ± 5,21	12,8	814,4	6

[1] Die Wirkung von Trichloräthylen auf die Reizschwelle wird in einer weiteren Arbeit besprochen.

Ergebnisse

1. Kontrollversuche mit der physiologischen Kochsalzlösung. Die physiologische Kochsalzlösung wurde während der Pause zwischen den Messungsserien intraperitoneal in der Dose 0,4 ml gegeben. Die Schwellenveränderung ist auch in diesem Falle (wie bei den Kontrollversuchen ohne Injektion) nicht größer als 5—6%, wie es auch der Vergleich der Zahlen in der Tabelle 1 zeigt. Das bestätigt, daß die intraperitoneale Injektion allein keinen Einfluß auf die motorische Reizschwelle hat.

Der Verlauf der Versuche ist graphisch in der Abb. 1 dargestellt. Von den Ergebnissen der 6 Versuche an 6 Meerschweinchen wurde der 99%ige Variationsbereich unter Voraussetzung der Normalverteilung berechnet ($\bar{x} \pm 2{,}58\,\sigma$). Er ist in der Abb. 1 sowie in den Abb. 2—4 durch ein graues Zonenband dargestellt.

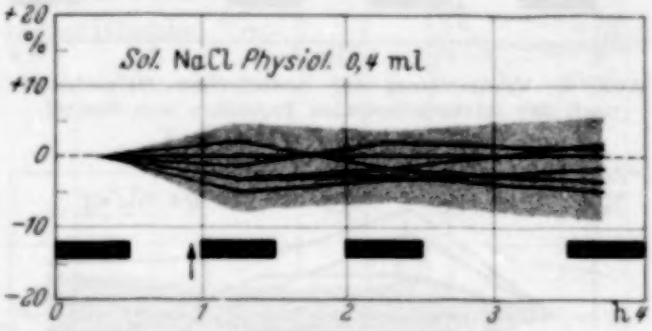


Abb. 1. Veränderung der motorischen Reizschwelle nach der intraperitonealen Injektion von 0,4 ml physiologischer Kochsalzlösung. Achse *X:* Zeit, Achse *Y:* Schwellenveränderung in Prozenten des Ausgangswertes. Schwarze Rechtecke: einzelne Messungsserien. Pfeil: Augenblick der Injektion. Graue Zone: Variationsbereich der „spontanen" Schwellenschwankungen

Diejenigen Werte der Schwellenveränderung bei pharmakologischer Beeinflussung, die oberhalb oder unterhalb dieses Variationsbereiches normaler Schwankungen liegen, können wir als statistisch signifikant (an der 1%igen Grenze) verändert annehmen.

Die Normalverteilung der Schwellenveränderungen bei den Meerschweinchen ohne pharmakologische Beeinflussung wurde in der vorstehenden Arbeit (Mikiska 1960) bestätigt.

2. Die Wirkung aromatischer Kohlenwasserstoffe. Benzol, Toluol und Xylol (die käufliche Mischung aller Isomere) pro analysi wurden intraperitoneal in der gleichen Volumendose 0,6 ml/kg (d. h. 0,52—0,53 g/kg) gegeben. Diese Dosen entsprechen den Werten 6,7 bei Benzol, 5,6 bei Toluol und 4,9 bei Xylol in Millimol/kg. Die Dosen wurden laut den Ergebnissen der Orientationsversuche gewählt: Die akute Toxicität steigt nämlich sehr in dieser Homologen-Reihe.

Nach der Injektion von Benzol findet in einigen Fällen eine nicht zu große Erhöhung, in anderen eine Erniedrigung der corticalen motorischen Schwelle statt; die größten Veränderungen wurden in der dritten Stunde nach der Injektion beobachtet. Der Durchschnitt der Schwellenveränderungen war zwar nicht signifikant vergrößert (Tabelle 1), aber wir haben eine Vergrößerung der Variation beobachtet, besonders in der zweiten und dritten Messungsserie nach der Injektion. Dies ist

schon daraus ersichtlich, daß 7 Werte von 18 aus den Grenzen des Variationsbereiches der Normalschwankungen abweichen (Abb. 2).

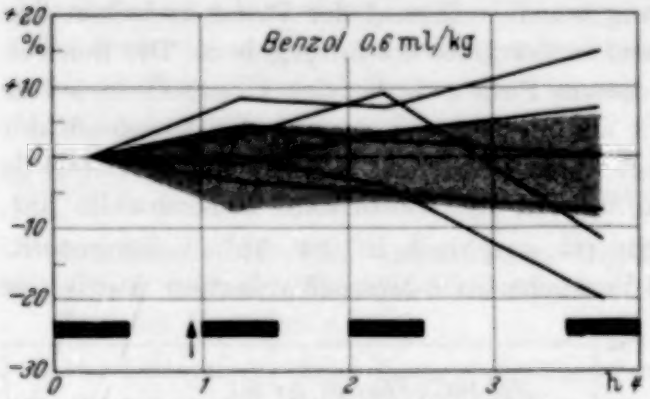


Abb. 2. Veränderung der motorischen Reizschwelle nach der intraperitonealen Injektion von Benzol. Beschreibung wie in Abb. 1

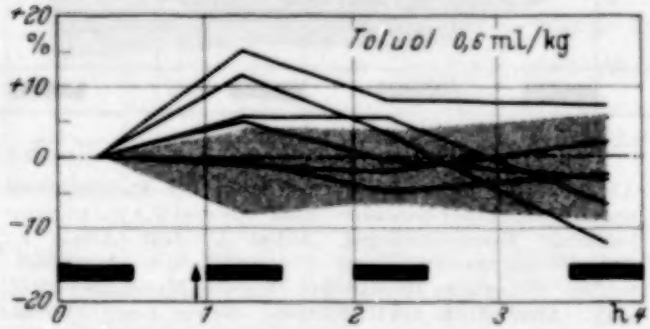


Abb. 3. Veränderung der motorischen Reizschwelle nach der intraperitonealen Injektion von Toluol. Beschreibung wie in Abb. 1

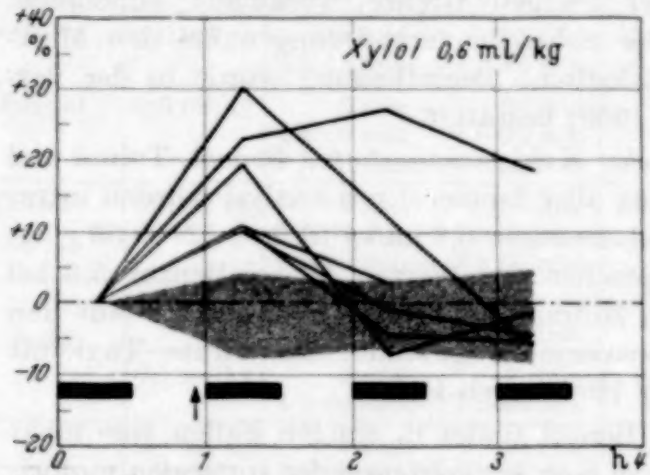


Abb. 4. Veränderung der motorischen Reizschwelle nach der intraperitonealen Injektion von Xylol. Beschreibung wie in Abb. 1

Toluol führte in der ersten Messungsserie nach der Injektion im Vergleich mit Benzol zu einer größeren Schwellenerhöhung. Bei 4 Tieren von 6 überschreitet diese Erhöhung den Variationsbereich der Normalschwankungen und ist dafür statistisch für die Grenze 1% signifikant. In weiteren Stunden haben wir ebenfalls wie bei Benzol nur eine Variationsvergrößerung der Schwellen beobachtet (Abb. 3).

Bei Xylol wurde in der ersten Messungsserie nach der Injektion in allen 6 Versuchen eine Schwellenerhöhung hervorgerufen; diese Schwellenerhöhung ist daher statistisch signifikant auf der 1%-Grenze nach den unparametrischen Testen für 2 Stichproben unabhängiger Beobachtungen (Festinger 1946, Hájek 1955). In der zweiten und dritten Messungsserie nach der Injektion fand eine Normalisation der Schwelle mit einer Ausnahme statt (Abb. 4).

In einigen Versuchen wurde zugleich mit dem Xylol der Emulgator Eryfor (0,1 ml/kg) gegeben. Die Annahme, daß die Resorption sich beschleunigt und die narkotische Wirkung sich vergrößert, wurde nicht

bestätigt, aber die Mischung war sehr toxisch im Vergleich mit Xylol selbst: die Tiere starben in 2—3 Std. Eryfor allein in der Dose 0,1 ml/kg hat nicht den Schwellenwert beeinflußt und hat keine toxischen Symptome hervorgerufen.

Das summare Diagramm in Abb. 5 zeigt, daß die narkotische Wirkung in der Homologen-Reihe aromatischer Kohlenwasserstoffe stark steigt; die Schwellenverminderung, die in einigen Versuchen bei Benzol und Toluol beobachtet wird, kann nicht in diesem Diagramm abgebildet werden, da nur Durchschnittswerte dargestellt sind.

Nach der Injektion aromatischer Kohlenwasserstoffe haben wir charakteristische Ver-

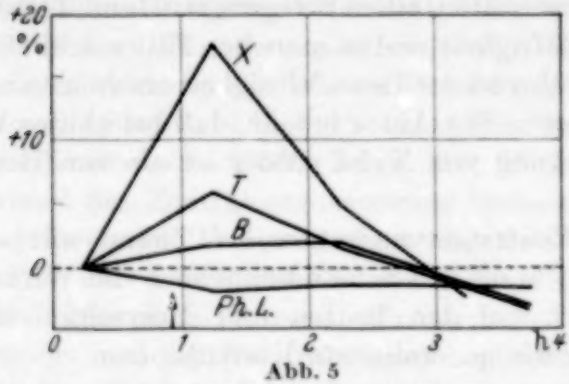


Abb. 5

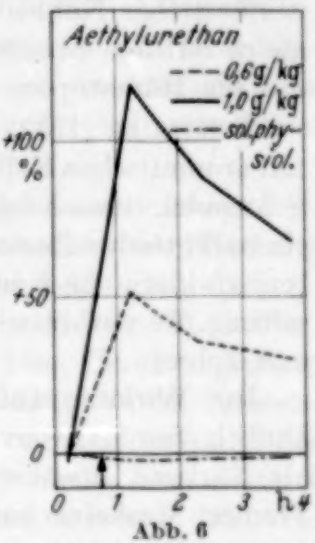


Abb. 6

Abb. 5. Vergleich der Wirkung aromatischer Kohlenwasserstoffe auf die corticale motorische Reizschwelle. Einzelne Kurven zeigen die Durchschnittswerte der Versuche bei je 6 Tieren. Beschreibung wie in Abb. 1. (*Ph. L.* Physiologische Kochsalzlösung, *X* Xylol, *T* Toluol, *B* Benzol)

Abb. 6. Veränderung der motorischen Reizschwelle nach der intraperitonealen Injektion von Äthylurethan. Einzelne Kurven zeigen die Durchschnittswerte der Versuche bei je 6 Tieren. ——— Dose 1,0 g/kg. - - - - - Dose 0,6 g/kg. —·—·— Versuche mit physiologischer Kochsalzlösung. Beschreibung wie in Abb. 1

änderungen des Benehmens und der neuromuskulären Koordination des Tieres beobachtet. Das Meerschweinchen nahm nach der Injektion eine typische Position an (Kopfsenkung, gekrümmter „Katzenrücken", vergrößerter Tonus der vorderen Glieder, zugleich war das Gehen leicht behindert).

Später kam es bei Xylol und Toluol in allen Fällen, wo Schwellenerhöhung beobachtet wurde, zu einer leichten bis mittleren Narkose (Seitenlage mit Kopfsenkung, Cornealreflex positiv).

Im weiteren Verlauf der Vergiftung haben wir nach Xylol bei einigen, nach Benzol bei allen Tieren von Zeit zu Zeit klonische Muskelzuckungen und Tremor beobachtet, bei Toluol traten diese Erscheinungen nicht auf.

Aus unseren Versuchen erweist sich, daß die Wirkung aromatischer Kohlenwasserstoffe auf das Zentralnervensystem bei akuter Vergiftung nicht ganz einfach mit der Wirkung typischer Narkotica zu vergleichen

ist, weil wir auch eine Erregbarkeitsvergrößerung, die sich in dem Benehmen des Tieres (Tremor, Muskelzuckungen) sowie in der Schwellenverminderung äußert, ersehen können. Diese Phase der vergrößerten Erregbarkeit beobachtet man nicht bei den typischen Narkotica, wie z. B. Urethan (vgl. Abb. 6), die hohe und langdauernde Schwellenerhöhung hervorrufen.

Besprechung

In der Literatur gibt es nicht viele Angaben über die Wirkung aromatischer Kohlenwasserstoffe auf das Zentralnervensystem im Vergleich mit den Arbeiten, die sich mit der summaren Toxicität, Wirkung auf die Hämatopoese usw. beschäftigen.

Teisinger (1953) beschreibt nach akuter Vergiftung des Menschen mit aromatischen Kohlenwasserstoffen einen Erregungszustand, Dybasie, Schwindel, danach folgt Schläfrigkeit und in manchen Fällen schließlich ein narkotischer Zustand. Während der Bewußtlosigkeit erscheinen auch tonisch-klonische Konvulsionen. Der Autor betont, daß bei akuter Vergiftung die narkotische Wirkung von Xylol größer ist als von Benzol und Toluol.

Die Wirkung auf das Zentralnervensystem bei Tieren war sehr ähnlich von Lazarev (1954) beschrieben. Er bezeichnet die Wirkung als Narkose, erwähnt jedoch bei den Ratten und Meerschweinchen Tremor, Muskelzuckungen sowie generalisierte Konvulsionen.

Erregbarkeitsvergrößerung und Konvulsionen begleiten die Hämolyse nach intravenöser Injektion von Benzol (Braier und Francon 1950). Die Autoren studierten auch die Beeinflussung dieser Erscheinungen durch verschiedene narkotische Mittel.

Ljublina (1956) stellte bei der Wirkung niedriger Konzentrationen aromatischer Kohlenwasserstoffe eine Erhöhung sowie eine Verminderung der Reflexerregbarkeit der Rückenmarkzentren beim Kaninchen fest.

Novikov (1956) beschreibt bei den Ratten, die in Benzoldämpfen exponiert wurden, zuerst eine Desinhibition der Differenzierung (erhöhte Erregbarkeit), nach längerer Exposition dagegen eine Verlängerung der Latenzen der bedingten Reflexe (eine Hemmungsphase).

Bei den chronischen Vergiftungen wurden Funktionsstörungen des Zentralnervensystems von Jaroslavskaja (1952) und Rozencvit (1954) beschrieben.

Eine zweiphasige Wirkung der aromatischen Kohlenwasserstoffe wurde mittels der Registration des Elektrencephalogramms bei den exponierten Ratten festgestellt (Furnas und Hine 1958). Die Autoren bewerten die beobachteten Veränderungen als eine Äußerung des

Excitationsstadiums sowie des Hemmungsstadiums der Narkose. Manchmal beobachteten sie auch paroxysmale Aktivität des „spike"-Typus, d. h. typische Krampfwirkung. Die Folge der Phasen in diesen Versuchen war meist umgekehrt (im Vergleich mit unseren Versuchen): zuerst die Erregbarkeitsvergrößerung, dann Narkose, was einer wachsenden Konzentration des Stoffes im Organismus während der Exposition in Dämpfen entspricht. In unseren Versuchen war die Konzentration am größten zu Beginn und dann nahm sie ab, zugleich mit dem Übergang von der Narkose zum Stadium der erhöhten Erregbarkeit.

Die Störungen des Benehmens und der neuromuskulären Koordination der Versuchstiere, die wir beobachtet haben, wurden von den oben angegebenen Autoren sowie von Citović (1934), der sich mit diesen Erscheinungen näher beschäftigt hat, beschrieben.

Aus den Literaturangaben sowie aus den Ergebnissen unserer Versuche mit einer quantitativen Bewertung der zentralnervösen Wirkung toxischer Stoffe, können wir zusammenfassend schließen, daß aromatische Kohlenwasserstoffe bei akuter Vergiftung stark den Funktionszustand des Zentralnervensystems beeinflussen: Eine Hemmungsphase wird durch eine Erregungsphase abgelöst, im Verhältnis zu der Konzentration der Kohlenwasserstoffe (und vielleicht ihrer Metabolite) im Blut. Manchmal können wir auch bei dem narkotischen Zustand Tremor und Muskelzuckungen beobachten, was erweist, daß verschiedene Teile des Zentralnervensystems nicht einer gleichen Hemmung unterliegen.

Zusammenfassung

1. Die intraperitoneale Injektion der physiologischen Kochsalzlösung hat keinen Einfluß auf den Wert der corticalen motorischen Reizschwelle.

2. Die Wirkung der aromatischen Kohlenwasserstoffe auf das Zentralnervensystem in akuter Intoxitation (intraperitoneale Injektion bei den Meerschweinchen) äußert sich zuerst als narkotische Wirkung, zweitens als Phase der erhöhten Erregbarkeit, die sich als Erniedrigung der corticalen motorischen Reizschwelle und als Benehmensveränderungen (Tremor, Muskelzuckungen) erweisen.

3. Die narkotische Wirkung ist kurzdauernd und steigt in der Homologen-Reihe von Benzol zu Xylol.

4. Die Bestimmung der corticalen motorischen Reizschwellen eignet sich für die Bewertung der toxischen Wirkung auf das Zentralnervensystem, weil die Schädigung innerer Organe keinen direkten Einfluß auf den Wert der Reizschwelle hat.

Literatur

Babskij, A. N., u. I. I. Malkiman: Wirkung der Adenosintriphosphorsäure auf die Chronaxie der motorischen Großhirnrindenzone. [Russisch.] Dokl. Akad. Nauk SSSR. **84**, 1135—1138 (1952).

Benešová, O., M. Horváth u. A. Mikiska: Bewertung von Tiefe und Länge der Narkose nach den elektrophysiologischen Eigenschaften der Großhirnrinde. Physiol. bohemoslov. **5**, 188—194 (1956).

Boeles, J. T.: The influence of anoxia and subsequent reanimation on the excitability of the upper motor neuron and the motor unit. Acta physiol. pharmacol. neerl. **3**, 397—419 (1954).

Bohm, E., and I. Petersén: Differences in sensitivity to dial of motor effects elicited by stimulation of fore- and hindlimb areas of the cat's motor cortex. Acta physiol. scand. **29**, Suppl. **106**, 143—149 (1953).

Braier, L., et M. Francone: Phenomènes hémolytiques dus au benzène et ses homologues. Arch. Mal. prof. **11**, 367—369 (1950).

Citovič, I. S.: Sammelband der Arbeiten in der Toxikologie. [Russisch.] Rostov-na-Donu, S. 37—66, 1934.

Festinger, L.: The significance of difference between means without reference to the frequency distribution function. Psychometrika **11**, 2—6 (1946).

Furnas, D. W., and Ch. Hine: Neurotoxicity of some selected hydrocarbons. A.M.A. Arch. industr. Hlth **18**, 9—15 (1958).

Hájek, J.: Einige Rangverteilungen und ihre Verwendung. [Tschechisch.] Čas. pro pěstování matematiky **80**, 17—31 (1955).

Jaroslavskaja, P. I.: Wirkung von Benzen auf einige Funktionen des Zentralnervensystems. [Russisch.] Tezisy dokl. 2. vsesojuz. soveščˇ. po voprosam promyšl. toksikol., Charkov 1952.

Králová, H., A. Mikiska u. O. Pařízek: Die Messung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen corticalen Zentren und ihre Verwendung in der Gewerbetoxikologie. [Tschechisch.] Pracov. Lék. **9**, 44—50 (1957).

Lazarev, N. V.: Schädliche Stoffe in der Industrie, Bd. I, S. 119—120 u. 131. [Russisch.] Moskva 1954.

Lev, A. A.: Veränderung des Elektroencephalogramms bei der vergrößerten Erregbarkeit der Großhirnrinde. [Russisch.] Fiziol. Ž. (Mosk.) **42**, 1021—1031 (1956).

Levitina, G. A.: Die Subordination und die Chronaxie der motorischen Großhirnrinde bei der von Bulbokapnin hervorgerufenen Katalepsie. [Russisch.] Subordinacija v nervnoj sisteme i jejo značenije v fiziologii i patologii, Moskva, S. 189—208, 1948.

Ljublina, E. I. 1950: Zit. nach Lazarev 1954, S. 121.

Malkiman, I. I.: Zum Problem der Wirkung von Adenosintriphosphorsäure auf die Erregbarkeit der Großhirnrinde. [Russisch.] Bjul. ėksp. Biol. Med. **37**, 14—17 (1954a).

Malkiman, I. I.: Dynamik der Erregbarkeitsveränderungen in der Großhirnrinde vor und nach einem Krampfanfall. [Russisch.] Bjul. ėksp. Biol. Med. **38**, 27—30 (1954b).

Mikiska, A.: Bestimmung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Großhirnrinde und ihre Verwendung in der Pharmakologie und Toxikologie. I. Methodik, Kontrollversuche und physiologische Grundlagen. Arch. Gewerbepath. **18**, 286—299 (1960).

Novikov, J. V.: Wirkung von Benzen in kleinen Konzentrationen auf die höhere Nerventätigkeit der Tiere im chronischen Versuch. Gig. i Sanit. **2**, 20—25 (1956).

Palatnik, S. A.: Summation der unterschwelligen Reizung in der motorischen Großhirnrindenzone der Poikilotherme bei der Katalepsie. [Russisch.] Fiziol. Ž. (Mosk.) **35**, 27—33 (1949).

Rascanu, A., K. Capri et J. Popovici: L'action du chloroforme, de l'évipan et du véronal sur l'activité des centres moteurs corticaux. C. R. Soc. Biol. (Paris) **130**, 1602 (1939).

Richard, A.: Sur le narcose à l'évipan. C. R. Soc. Biol. (Paris) **130**, 1016 (1939).

Rozencvit, G. E.: Frühzeitige Diagnostik der chronischen Benzenvergiftung (Veränderungen des Nervensystems). [Russisch.] Tezisy dokl. nauč. sess. posvj. 30-let. dej. Naučnoissl. in-ta gigieny truda i profzabol., Leningrad, S. 156—157, 1954.

Schlag, J. D. A.: Effect of drugs on pyramidal discharges evoked by cortical stimulation. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **8**, 421—425 (1956).

Teisinger, J.: Arbeitshygiene und Berufskrankheiten, S. 277 u. 282. [Tschechisch.] Praha 1953.

Votava, Z., O. Benešová et J. Metyšová: L'action potentiatrice de certaines derivées de la phenothiazine sur la durée et la profondeur de la narcose au Thiopental. J. Physiol. (Paris) **50**, 258—261 (1958).

Wyke, B. D.: Electrographic monitoring of barbiturate narcosis. Anaesthesia **10**, 247—259 (1955).

Dr. Hana Mikisková,
Praha II (ČSR), Ke Karlovu 4

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 310—316 (1960)

Aus dem Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten, Prag (Direktor: Prof. MUDr. J. Teisinger), Abteilung für die Physiologie der höheren Nerventätigkeit

Bestimmung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Großhirnrinde und ihre Verwendung in der Pharmakologie und Toxikologie

III. Mitteilung

Vergleich der narkotischen Wirkung von Trichloräthylen und Trichloräthanol bei den Meerschweinchen

Von

H. Mikiskovà und A. Mikiska, Prag

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 26. August 1960)

In den letzten Jahren wurde in der Prager Klinik für Berufskrankheiten bei den Patienten mit akuter peroraler Trichloräthylenvergiftung die Ausscheidung von Trichloräthanol und Trichloressigsäure ausführlich studiert. In den ersten Tagen ist die Ausscheidung von Trichloräthanol viel (bis 8mal) größer als diejenige von Trichloressigsäure und in den folgenden Tagen nimmt sie stark ab, annähernd dem Exponentialgesetz folgend. Die Ausscheidung von Trichloressigsäure erreicht dagegen ein Maximum am 3. oder 4. Tag der Vergiftung.

Wenn man damit den klinischen Zustand der Vergifteten vergleicht, erkennt man, daß derselbe am schwersten gerade in denjenigen Tagen war, wenn die größte Harnkonzentration von Trichloräthanol gefunden wurde. Dagegen findet in den Tagen der maximalen Harnausscheidung von Trichloressigsäure schon eine Erholung vom Komazustand statt. Man kann daraus schließen, daß der ernste Zustand der Vergifteten die Folge der narkotischen Wirkung von Trichloräthylen und seinem Metabolit Trichloräthanol ist (Přerovská, Srbová und Stýblová 1958).

Obwohl mehrere Autoren sich mit der Frage des Abbaues von Trichloräthylen im menschlichen oder tierischen Organismus beschäftigten (Souček und Vlachová 1954; Teisinger, Stýblová und Vlachová 1955; Bardoděj und Krivucová 1958; Bartoníček und Souček 1959 und weitere), kann durch den Vergleich der Ergebnisse der Ausscheidung von Abbauprodukten nicht die Frage gelöst werden, ob Trichloräthylen selbst oder seine Abbauprodukte für die Toxicität verantwortlich sind.

Deswegen entschieden wir uns durch den quantitativen Vergleich der narkotischen Wirkung von Trichloräthylen und Trichloräthanol zur Lösung dieses Problems beizutragen.

Methodik

Die Bestimmung der corticalen motorischen Reizschwellen wurde in der Mitteilung von Mikiska (1960) beschrieben. Die Reizung wird mittels implantierter epiduraler Reizelektroden durch den Wechselstrom (50 Hz), der periodisch durch einen elektromechanischen Unterbrecher eingeschaltet wird, durchgeführt. Man bestimmt die Reizschwelle, das ist die kleinste Reizspannung, die zur Kontraktion der Muskeln der vorderen Extremität führt. Wie in den früheren Arbeiten gezeigt wurde, äußert sich die narkotische Wirkung durch Vergrößerung der Reizschwelle. Diese Vergrößerung, in Prozenten des Ausgangswertes ausgedrückt, entspricht der Tiefe der Narkose (Literaturübersicht s. in der Arbeit von Mikisková 1960).

In unseren Versuchen haben wir Trichloräthylen pro narcosi (Präparat Narcogen der Fa. Spofa) und chemisch reines Präparat von Trichloräthanol verwendet, das in der toxikologischen Abteilung unseres Institutes hergestellt und uns von Dr. Souček und Dr. Vlachová freundlich zur Verfügung gestellt wurde. Beide Stoffe wurden ohne Zusatz in einer intraperitonealen Injektion den Meerschweinchen verabreicht.

Außer den Versuchen mit elektrischer Reizung der Großhirnrinde wurden zwei elektrencephalographische Versuche bei den Meerschweinchen durchgeführt. Die Gehirnpotentiale wurden von der motorischen Rinde aufgenommen und auf einem einkanaligen Elektrencephalograph registriert.

Ergebnisse

Zuerst wurde den Meerschweinchen Trichloräthylen in der Dosis 2,2 Millimol (0,2 ml = 0,29 g) pro kg Gewicht intraperitoneal gegeben. Diese Dosis wurde deshalb gewählt, weil sie in unseren früheren Versuchen mit den Kaninchen (Králová, Mikiska und Pařízek 1957) eine Narkose von mittlerer Tiefe (Schwellenerhöhung im Durchschnitt +44%) hervorgerufen hat. Bei den Meerschweinchen zeigte sich, daß von sechs Versuchen nur zweimal eine Schwellenerhöhung, die den Variationsbereich normaler Schwankungen überschreitet, stattfand (maximal +9%) (Abb. 1).

Es wurde so bewiesen, daß die narkotische Wirkung des intraperitoneal verabreichten Trichloräthylens bei den Meerschweinchen kleiner ist als bei den Kaninchen. Deswegen haben wir in der zweiten Versuchsserie Trichloräthylen in der Dosis 6,7 Millimol (0,6 ml = 0,88 g) pro kg Gewicht verabreicht. Diese Dosis hat in allen 6 Versuchen eine Schwellenerhöhung hervorgerufen, und zwar im Durchschnitt um 13—16% des Ausgangswertes (Abb. 1).

Für den Vergleich mit anderen Stoffen, deren narkotische oder neurotoxische Wirkung mittels derselben Methode bestimmt wurde, waren die Schwellenerhöhungen nach Trichloräthylen tabellarisch bereits in Tabelle 1 der Arbeit von Mikisková (1960) angeführt.

Es ist bemerkenswert, daß die Schwellenerhöhung nach Trichloräthylen in der dritten Stunde in den meisten Versuchen deutlich stieg (bis auf eine Ausnahme). Diese Vergrößerung der narkotischen Wirkung ist auch aus dem Verlauf der Durchschnittskurve in Abb. 1 ersichtlich.

Diese Vergrößerung der Narkosentiefe mag als Folge der Wirkung der Abbauprodukte erklärt werden, unter der Voraussetzung, daß ihre narkotische Wirkung

größer ist, als die des Trichloräthylens. Weil die Toxicität der Trichloressigsäure sehr gering ist, haben wir die narkotische Wirkung von Trichloräthanol quantitativ bestimmt.

Wenn Trichloräthanol in der Dosis 6,7 Millimol (0,65 ml = 1,01 g) pro kg verabreicht wurde, entwickelte sich während 2—3 min nach der Injektion eine tiefe Narkose, die motorische Rinde wurde unreizbar, in den weiteren Minuten verschwand der Cornealreflex, und binnen einer halben Stunde sind die Tiere durch Atemstillstand gestorben. Obwohl

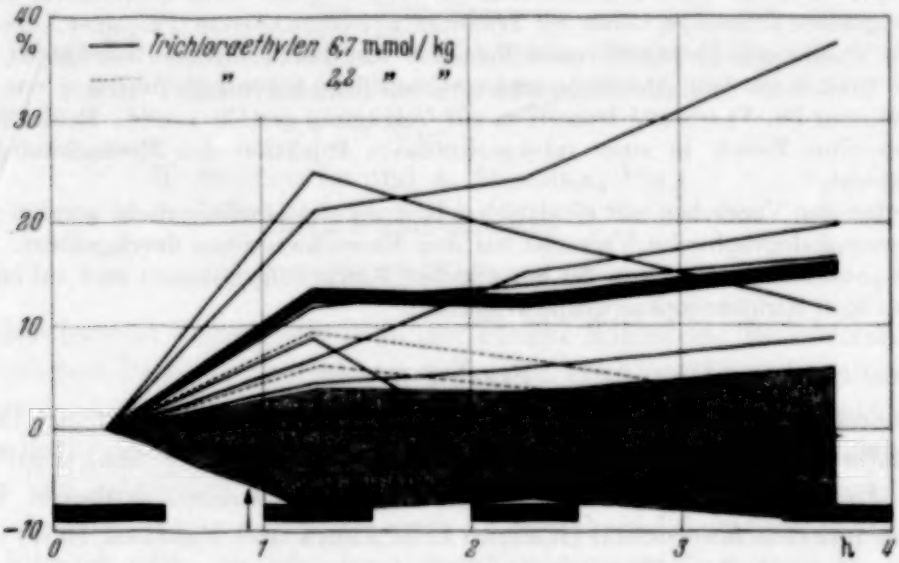


Abb. 1. Veränderung der motorischen Reizschwelle nach der intraperitonealen Injektion von 2,2 und 6,7 Millimol/kg von Trichloräthylen. Abszisse: Zeit; Ordinate: Schwellenveränderung in Prozent des Ausgangswertes. ▬ Einzelne Messungsserien; ↑ Augenblick der Injektion; graue Zone: Variationsbereich der „spontanen" Schwellenschwankungen; gestrichelt: kleinere Dose; ausgezogen: größere Dose; dünne Linien: Verlauf der einzelnen Versuche; dicke Linien: durchschnittliche Schwellenveränderungen

durch diese Versuche die größere narkotische Wirkung von Trichloräthanol bestätigt wurde, konnten wir den Verlauf der Narkose nicht quantitativ bewerten.

Deswegen wurde in der vierten Versuchsserie Trichloräthanol in Dosis 2,2 Millimol (0,22 ml = 0,34 g) pro kg intraperitoneal gegeben. Bei allen 6 Tieren hat diese Dosis eine tiefe Narkose hervorgerufen. Der Verlauf dieser Versuche ist graphisch in der Abb. 2 im logarithmischen Maßstab dargestellt. Der Höhepunkt der Wirkung von Trichloräthanol erfolgt in der ersten Messungsserie (5—30 min nach der Injektion).

In einigen Versuchen konnten wir keine Muskelkontraktion hervorrufen, obwohl die Reizspannung bis auf 12 V vergrößert wurde. (Größere Reizspannungen haben wir nicht verwendet, um elektrolytische Beschädigung der Gehirnrinde zu vermeiden.) In diesen Versuchen konnten wir die Reizschwellenerhöhung nicht berechnen, sondern nur den „Mindestwert" dieser Erhöhung, wenn wir anstatt des Reizschwellenwertes den höchsten geprüften unwirksamen Reizspannungswert für

die Berechnung der Erhöhung verwendeten. Die „Mindestwerte" sind im Diagramm der Abb. 2 durch gestrichelt-punktierte Linien angedeutet.

In der weiteren Messungsserie (60—90 min nach der Injektion von 2,2 Millimol/kg von Trichloräthanol) nahm die Narkosentiefe ab. Bei allen Tieren konnten wir schon die Reizschwelle bestimmen.

Während der 3. Stunde nach der Injektion haben sich die Tiere (mit einer Ausnahme, wo der ganze Verlauf der Narkose verlangsamt war) von der Narkose erholt. Die Reizschwellen waren im Vergleich mit den Ausgangswerten (um – 8 bis – 53 %) verkleinert. Diese Erscheinung, die durch Veränderungen des Benehmens und des Elektroencephalogramms begleitet ist, werden wir weiter besprechen.

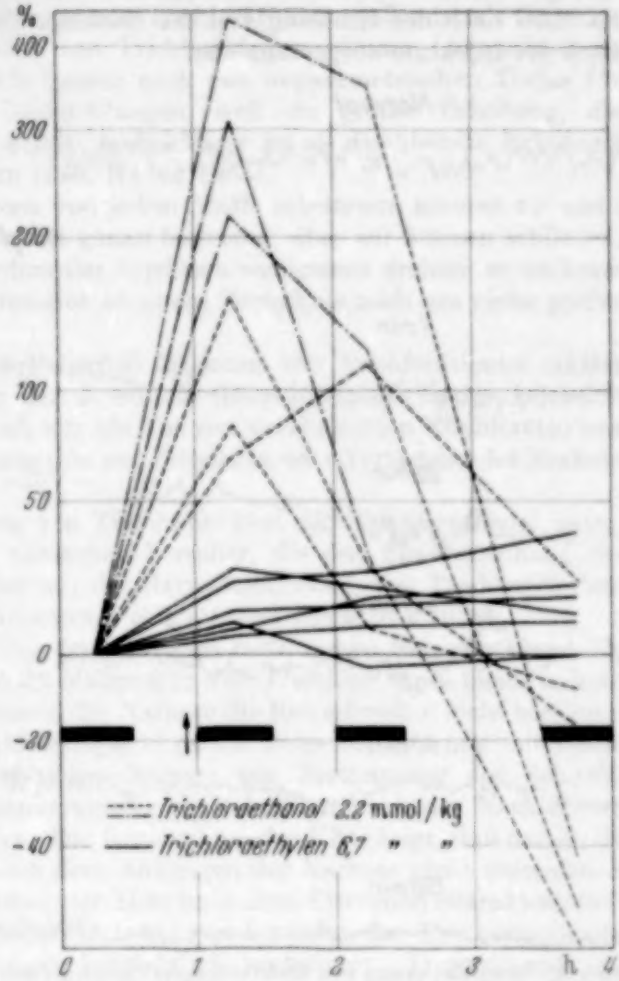


Abb. 2. Veränderung der motorischen Reizschwelle nach der intraperitonealen Injektion von 6,7 Millimol/kg von Trichloräthylen und 2,2 Millimol/kg von Trichloräthanol. Abszisse: Zeit; Ordinate: Schwellenveränderung in Prozent des Ausgangswertes im logarithmischen Maßstab. ▬ Einzelne Messungsserien; ↑ Augenblick der Injektion; ausgezogene Linien: 6,7 Millimol/kg von Trichloräthylen; gestrichelte und gestrichelt-punktierte Linien: 2,2 Millimol/kg von Trichloräthanol (Bedeutung s. Text)

Für den Zweck der Analyse der Erholungsphase bei der Wirkung von Trichloräthanol haben wir zwei vorläufige Versuche mit der Registration des Elektrencephalogramms durchgeführt. Die Grundfrequenz des Elektrencephalogramms des Meerschweinchen ist beträchtlich unregelmäßig und liegt im Bereich 3—8 Hz, eine Aktivität mit höherer Frequenz und kleiner Amplitude ist superponiert (Gonsette 1957, Schwarz und Bickford 1957).

Während der tiefsten Narkose (Abb. 3) ist der Grundrhythmus des Wachzustandes stark verflacht, im Elektrencephalogramm überwiegen Gruppen langsamer, unregelmäßiger Wellen großer Amplitude. Diese Erscheinungen entsprechen den Veränderungen des EEG bei einer tiefen Narkose. 60—90 min nach der Injektion erneut sich wieder der Grundrhythmus; wir beobachteten die Erscheinung der Gruppenwellen von der Frequenz 10—11 Hz mit ziemlich großer Amplitude.

Nach der Erholung von der Narkose verschwinden auch diese Wellen (10 bis 11 Hz), das Elektrencephalogramm ist aber nicht normalisiert, weil seine Amplitude nur etwa $^1/_3$ des Ursprungswertes behält.

Die elektrencephalographischen Veränderungen bei dem zweiten Versuchstier entsprachen einem nicht so tiefen Narkosestadium (dauernde langsame unregelmäßige Wellen). Auch hier beobachteten wir eine Verkleinerung der Amplitude im EEG nach der Erholung von der Narkose, die noch mehr am folgenden Tag nach der Injektion ausgeprägt war.

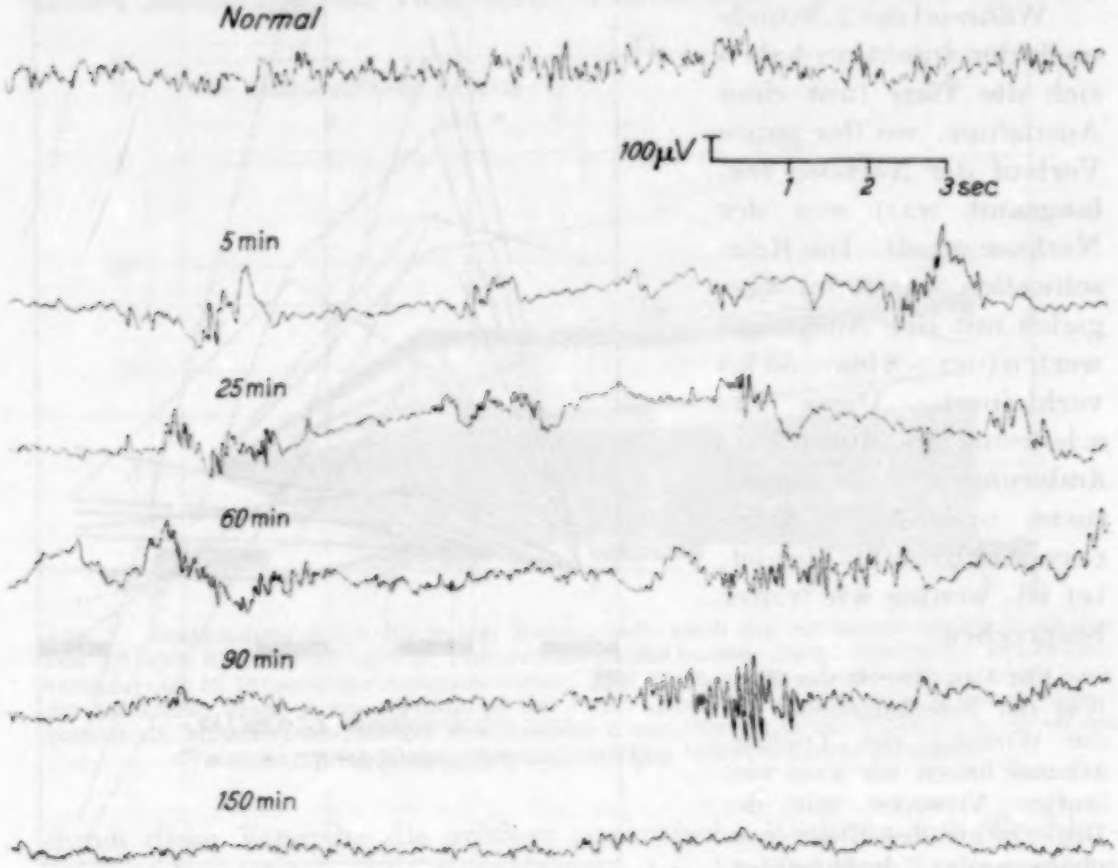


Abb. 3. Veränderungen des Elektrencephalogramms des Meerschweinchens nach der intraperitonealen Injektion von 2,2 Millimol/kg von Trichloräthanol. EEG der motorischen Großhirnrindenzone wurde mittels implantierter epiduraler Elektroden bipolar registriert. Die Zeitabstände vom Augenblick der Injektion werden angeführt

Mit Rücksicht auf die schwierige Vorbereitung von Trichloräthanol haben wir nur 2 Versuche mit der Registration des EEG durchgeführt. Ausführlichere Versuche wollen wir erst mit quantitativer Bewertung der Elektrencephalogramme durchführen.

Besprechung

Bei der Wirkung von Trichloräthylen haben wir im Gegensatz zu den aromatischen Kohlenwasserstoffen (Mikisková 1960) nie eine Verminderung der corticalen motorischen Reizschwelle beobachtet. Aus dieser Tatsache sowie aus dem Benehmen der Tiere (Muskelerschlaffung, Seitenlage, Abwesenheit von Tremor, Muskelzuckungen und Konvulsionen) kann man schließen, daß Trichloräthylen eine typische narkotische Wirkung ausweist. Die Wirkung von Trichloräthylen auf

die Meerschweinchen ist kleiner als diejenige bei den Kaninchen (Králová, Mikiska und Pařízek 1957). Dieser Unterschied mag teilweise durch größere Elimination von Trichloräthylen durch die Atmung bei den Meerschweinchen verursacht werden.

Der Vergleich der Schwellenerhöhung bei den Versuchen mit Dosen 6,7 Millimol je kg von Trichloräthylen und 2,2 Millimol/kg von Trichloräthanol (Abb. 2) zeigt deutlich, daß die narkotische Wirkung von Trichloräthanol größer ist als diejenige von einer dreimal größeren Dosis von Trichloräthylen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant auf der 1%-Grenze nach den unparametrischen Testen für 2 Stichproben unabhängiger Beobachtungen, weil die größte Erhöhung, die bei Trichloräthylen beobachtet wurde, noch kleiner ist als die kleinste Erhöhung nach Trichloräthanol (Festinger 1946, Hájek 1955).

Weil wir nur mit je zwei Dosen von jedem Stoffe arbeiteten, können wir nicht die relative narkotische Wirksamkeit genau bewerten, aber wir können schließen, daß Trichloräthanol in intraperitonealer Injektion wenigstens dreimal so wirksam als Trichloräthylen ist. Wahrscheinlich ist dieses Verhältnis noch um vieles größer als dreimal.

Die Tatsache der großen narkotischen Wirkung von Trichloräthanol erklärt die Vertiefung der Narkose in der 3. Stunde nach intraperitonealer Injektion von Trichloräthylen. Obwohl sich nur ein Teil des verabreichten Trichloräthylens in Trichloräthanol umwandelt, mag dies zur Erhaltung oder Vertiefung der Narkose genügen.

Unser Vergleich der Wirkung von Trichloräthylen und Trichloräthanol unterstützt auch die Annahme der klinischen Forscher, die den Zusammenhang der Symptome der akuten Vergiftung mit der Harnausscheidung von Trichloräthylenabbauprodukten studierten (Přerovská, Srbová und Stýblová 1958).

Die Ursache der Verkleinerung der corticalen motorischen Reizschwellen nach dem Abklingen der Narkose mit 2,2 Millimol/kg von Trichloräthanol bleibt unklar. Kontrollversuche, bei denen während der Narkose die Reizschwellen nicht bestimmt wurden, zeigten, daß diese Verkleinerung nicht die Folge der Reizung mit hohen Spannungswerten (während der tiefen Narkose zur Bestimmung der Schwelle nötig) ist. Eine solche Schwellenverminderung haben wir nach der Narkose mit anderen Mitteln nicht beobachtet. Die Registration des EEG zeigt, daß der Funktionszustand der Gehirnrinde nach dem Abklingen der Narkose nicht normalisiert wurde. Ebenfalls ist das Benehmen der Tiere nach dem Erwachen charakteristisch verändert: Die spontane motorische Aktivität verschwindet, das Tier nimmt keine Nahrung auf, der Muskeltonus ist beträchtlich verkleinert. Dagegen ruft die kleinste Berührung eine ataktische Abwehrreaktion hervor. Diese ist oft mit Gequieke begleitet, als ob das Tier einen Schmerz fühle. Die Posturalreflexe und der Cornealreflex bleiben jedoch erhalten. Diese Symptome sind unmittelbar nach dem Erwachen aus der Narkose wenig ausgeprägt, sie steigern sich in den folgenden Stunden und Tagen. Alle Tiere sind nach der Injektion von Trichloräthanol gestorben, des öfteren am zweiten Tag; nur 1 Tier lebte noch 3 Tage.

Auf Grund unserer Versuche können wir nicht entscheiden, ob diese subakuten Symptome durch Schädigung des Zentralnervensystems oder der parenchymatösen Organe verursacht sind.

Zusammenfassung

1. Die narkotische Wirkung von Trichloräthylen und seinem Abbauprodukt Trichloräthanol wurde mittels der Bestimmung der corticalen motorischen Reizschwellen bei den Meerschweinchen quantitativ verglichen.

2. Die narkotische Wirkung von 2,2 Millimol/kg von Trichloräthanol (intraperitoneal) erwies sich um vieles größer als diejenige von 6,7 Millimol/kg von Trichloräthylen.

3. Nach dem Erwachen aus der Narkose mit 2,2 Millimol/kg von Trichloräthanol entwickeln sich Symptome einer subakuten Vergiftung, die mit Reizschwellenverkleinerung begleitet ist und in einigen Tagen zum Tode führt.

4. Die Ergebnisse unterstützen die Befunde klinischer Forscher über die wichtige Rolle von Trichloräthanol in der Pathogenese der Trichloräthylenvergiftungen.

Literatur

Bardoděj, Z., u. M. Krivucová: Bestimmung von Trichloräthylalkohol als Expositionstest bei mit Trichloräthylen Arbeitenden. [Tschechisch.] Čsl. Hyg. **3**, 268 (1958).

Bartoníček, V., u. B. Souček: Der Metabolismus des Trichloräthylens beim Kaninchen. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **17**, 283—293 (1959).

Festinger, L.: The significance of difference between means without reference to the frequency distribution function. Psychometrica **11**, 2—6 (1946).

Gonsette, R.: L'activité électrique cérébrale du cobaye non anaesthesié ni curarisé et ses modifications dans diverses conditions expérimentales. Rev. neurol. **96**, 490—497 (1957).

Hájek, J.: Einige Reiheneinteilungen und ihre Anwendung. [Tschechisch.] Čas. pro pěstování matematiky **80**, 17—31 (1955).

Králová, H., A. Mikiska u. O. Pařízek: Messung der elektrischen Reizbarkeit von motorischen Zentren der Rinde und ihre Anwendung in der industriellen Toxikologie. [Tschechisch.] Pracov. Lék. **9**, 44—50 (1957).

Mikiska, A.: Bestimmung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Großhirnrinde und ihre Verwendung in der Pharmakologie und Toxikologie. I. Methodik, Kontrollversuche und physiologische Grundlagen. Im Druck.

Mikisková, H.: Bestimmung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Großhirnrinde und ihre Verwendung in der Pharmakologie und Toxikologie. II. Wirkung von Benzol, Toluol und Xylol bei den Meerschweinchen. Im Druck.

Přerovská, I., J. Srbová u. V. Stýblová: Die Beziehung des klinischen Bildes zur Ausscheidung von Trichloräthylenmetaboliten bei peroralen Vergiftungen mit Trichloräthylen. [Tschechisch.] Pracov. Lék. **10**, 417 (1958).

Schwarz, B. E., and R. A. Bickford: Electroencephalographic changes in animals under the influence of hypnosis. J. nerv. ment. Dis. **124**, 433 (1957).

Souček, B., u. D. Vlachová: Weitere Metabolite des Trichloräthylens beim Menschen. [Tschechisch.] Pracov. Lék. **6**, 330 (1954).

Teisinger, J., V. Stýblová u. D. Vlachová: Die Bedeutung der Bestimmung des Trichloräthanols im Urin bei mit Trichloräthylen Arbeitenden. [Tschechisch.] Pracov. Lék. **7**, 258 (1955).

Dr. Hana Mikisková und Dr. Aloš Mikiska,
Praha II (ČSR), Ke Karlovu 4

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 317—326 (1960)

Aus dem Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten, Prag
(Direktor: Prof. Dr. J. Teisinger)

Der Einfluß einiger Stoffe auf die Harnausscheidung von Trichloräthanol und Trichloressigsäure beim Kaninchen*

Von

V. Bartoníček, Prag

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 8. September 1960)

In diesem Artikel sind die Resultate der Versuche an Kaninchen niedergelegt, welchen 7 Wochen Trichloräthylen parenteral verabreicht wurde und die Wirkung einiger Stoffe, die intravenös verabreicht wurden, um die Ausscheidung der Trichloräthylenmetaboliten zu prüfen. Diese Studie knüpft an die Arbeit von Bartoníček und Souček (1959) an, welche die quantitativen und qualitativen Verhältnisse bei Ausscheidung von 2 Hauptoxydationsprodukten des Trichloräthylens, nämlich Trichloräthanols und Trichloressigsäure, bei dem Kaninchen geklärt hat, und stellt eine vorbereitende Phase zur geplanten Forschung beim Menschen dar. Ziel dieser Arbeit ist Studium der Einwirkung einiger energiereicher Stoffe, welche dem Organismus eigen und deshalb unschädlich sind (Glucose, Fructose, Milchsäure) und ferner des Äthanols, welches in den von uns verabreichten Mengen nur sehr wenig toxisch ist, auf die Mengen des durch den Harn ausgeschiedenen Trichloräthanols und der Trichloressigsäure.

Wir gingen von den Literaturangaben aus, daß die 3 Stoffe Glucose, Fructose und Milchsäure das Verschwinden des Äthanols aus dem Blut beschleunigen, wenn sie peroral und insbesondere intravenös durch Tropfinfusion verabreicht wurden. Es interessierte uns, ob Trichloräthanol — chemisch monotopisch chloriertes Homolog des Äthanols — demselben Einfluß unterliegen oder wie sich die Ausscheidung unterscheiden wird. Wir haben versucht, in den Metabolismus des Trichloräthylens in 2 Richtungen einzugreifen: den Prozentsatz der ausgeschiedenen Metaboliten zu erhöhen und damit die Ausscheidungszeit des im Organismus aufgenommenen Trichloräthylens zu verkürzen oder das Verhältnis Trichloräthanol:Trichloressigsäure zugunsten der Trichloressigsäure, welche eine viel kleinere Toxicität hat, zu verschieben. In beiden Richtungen haben wir einige Resultate erreicht, welche sich je nach der Art des verabreichten Stoffes unterscheiden. Auch wenn man die Ergebnisse auf Menschen nur mit gewisser Reserve übertragen kann, da es sich um eine Tierart, eine andere Toleranz und

* Wir sprechen Frau Rosa Ehrmannová für ihre sorgfältige technische Mitarbeit besonderen Dank aus.

quantitativ andere Verhältnisse in der Menge der durch den Harn ausgeschiedenen Trichloressigsäure handelt, nehmen wir an, daß wir berechtigt sind, weitere Versuche mit der Verabreichung derselben Stoffe auch bei Menschen auf Grund der bisherigen Resultate durchzuführen.

Versuchsmethodik

Sechs etwa einjährige Kaninchen aus einem Wurf beiderlei Geschlechts im Gewicht von 3800—4150 g, durchschnittlich 4025 g, wurden in 2 Gruppen zu 3 Tieren eingeteilt (Gruppe I und II). Alle Tiere bekamen 3mal wöchentlich je 1 ml (1,466 g) Trichloräthylen, das mit 2 ml sterilem Olivenöl gemischt wurde, intramuskulär in die Gesäßgegend abwechselnd rechts und links injiziert. Der ganze Versuch dauerte 51 Tage. In dieser Zeit bekam jedes Kaninchen 21 Injektionen, d.h. 30,8 g Trichloräthylen. In der ersten Versuchsetappe, die 30 Tage dauerte, bekamen die Tiere nur Trichloräthylen mit Öl gemischt. Die zweite Etappe von 21 Tagen wurde in 3 Wochen eingeteilt. Es wurde die intramuskuläre Verabreichung von Trichloräthylen fortgesetzt und gleichzeitig wurden in eine Ohrvene 5 Tage hintereinander die zur Untersuchung benutzten Stoffe verabreicht. Die Zeitaufteilung des Versuchs wird in der Tabelle 1 angeführt. Das Zeitverhältnis zwischen den Injektionen von Trichloräthylen und den sonst geprüften Stoff (Zeitabstand zwischen den Injektionen) war immer dasselbe. In beiden Etappen wurden beide Metaboliten im Harn festgestellt.

Die Tiere wurden mit Standard-Diät gefüttert, die täglich 100 g Heu, 100 g Gerste, 50 g Möhren, 2mal wöchentlich 150 g Klöße aus Gersten- und Haferschrot und Kartoffeln enthielt. Trinkwasser wurde ohne Beschränkung gereicht. Die Versuchstiere wurden in Stoffwechselkäfigen mit schiefem Boden aus Vinidur gehalten. Der Harn wurde 24 Std gesammelt, gemessen und der Gehalt von Trichloräthanol wurde nach der Methode von Vlachová (1957) und der der Trichloressigsäure nach Souček und Franklová (1952) festgestellt. Der Gehalt von Trichloräthanol wurde als Summe des freien Trichloräthanols und des an die Glucuronsäure gebundenen Trichloräthanols, ohne Unterscheidung der beiden Formen, ausgedrückt. Die Verluste in dem Volumen des Harns durch Verdampfung waren vernachlässigbar (Lufttemperatur 22—24° C) und waren dieselben bei der Kontroll- und Versuchsgruppe.

Tabelle 1. *Zeitanordnung des Versuches*

Die Menge des verabreichten Trichloräthylens und der verabreichten Substanz wird in Gramm ausgedrückt. Ä = Äthanol, F = Fructose, G = Glucose, L = Lactat.

Gruppe	Kaninchen Nr.	I. Teil des Versuches		II. Teil des Versuches								
		Tage	TRI verabreicht g	Tage	TRI verabreicht g	Substanz verabreicht g	Tage	TRI verabreicht g	Substanz verabreicht g	Tage	TRI verabreicht g	Substanz verabreicht g
I.	01	30	17,6	7	4,4	5,5 L	7	4,4	—	7	4,4	20,0 F
	02	30	17,6	7	4,4	5,5 L	7	4,4	—	7	4,4	20,0 F
	03	30	17,6	7	4,4	5,5 L	7	4,4	—	7	4,4	20,0 F
II.	04	30	17,6	7	4,4	20,0 G	7	4,4	10,0 Ä	7	4,4	—
	05	30	17,6	7	4,4	20,0 G	7	4,4	—	7	4,4	10,0 Ä[1]
	06	30	17,6	7	4,4	20,0 G	7	4,4	10,0 Ä	7	4,4	—

[1] Kaninchen krank (Unterkieferabsceß) und geschlachtet. Ergebnisse über dieses Kaninchen wurden in der letzten Versuchsphase nicht bewertet.

Versuchsergebnisse

1. Das Durchschnittsgewicht der Tiere am Anfang war 4025 g und am Ende des Versuches war es in allen Fällen niedriger, durchschnittlich 3865 g, was einen Verlust von 4% darstellt. Übersicht der Gewichte vor und nach dem Versuch wird in der Tabelle 2 angeführt.

Tabelle 2. *Gewicht der Kaninchen vor und nach Versuch ist in Gramm ausgedrückt*

Kaninchen Nr.	2. 2. 59	26. 3. 59	Unterschied in %
01	3900	3800	−2,6
02	4100	3900	−4,9
03	4050	4000	−1,2
04	3800	3700	−2,6
05	4150	3850	−7,2[1]
06	4150	3950	−4,8
Durchschnitt	4025	3865	−3,9

[1] Kaninchen krank (Unterkieferabsceß) und geschlachtet.

2. Das Benehmen der Tiere, d.h. deren spontane Beweglichkeit, Appetit zum Essen und Trinken, Frequenz von Harnexkretion und Defäkation, Angst oder Aggressivitätsäußerungen bei Injektionen, der allgemeine Gesundheitszustand und das Aussehen der Tiere (Fell, subcutaner Turgor und Fettschicht, Ohrlage) haben während des Versuches keine Änderungen erfahren (mit Ausnahme von Kaninchen Nr. 05, das in der letzten Versuchsphase erkrankte).

3. Die Menge der ausgeschiedenen Metaboliten hängt nicht von dem Volumen des ausgeschiedenen Harns ab. Das Volumen der täglichen Diurese und der Prozentsatz der beiden durch den Harn ausgeschiedenen Metaboliten ist in der Tabelle 3 angeführt.

4. Die Menge der Trichloressigsäure blieb praktisch unbeeinflußt, aber der Prozentsatz des ausgeschiedenen Trichloräthanols erhöhte sich

Tabelle 3. *Das durchschnittliche Tagesvolumen des Harns bei den Kaninchen und die Summe der beiden durch Harn ausgeschiedenen Metaboliten, die in Prozentsatz des injizierten Trichloräthylens ausgedrückt ist*

Gruppe	Kaninchen Nr.	Norm		Glucose		Äthanol		Fructose		Lactat	
		ml Harn pro 24 Std	TCÄ + TCE in % verabreichtes TRI	ml Harn pro 24 Std	TCÄ + TCE in % verabreichtes TRI	ml Harn pro 24 Std	TCÄ + TCE in % verabreichtes TRI	ml Harn pro 24 Std	TCÄ + TCE in % verabreichtes TRI	ml Harn pro 24 Std	TCÄ + TCE in % verabreichtes TRI
I.	01	130	36,7					118	32,7	143	33,5
	02	99	33,5					112	19,2	108	23,8
	03	172	36,8					139	20,0	144	29,0
II.	04	68	14,7	82	43,7	74	26,3				
	05	106	30,8	154	32,1	—	—[1]				
	06	96	25,2	91	33,9	128	30,8				

TCÄ = Trichloräthanol, TCE = Trichloressigsäure, TRI = Trichloräthylen.

[1] Kaninchen krank. Die Ergebnisse in dieser Versuchsphase wurden nicht bewertet.

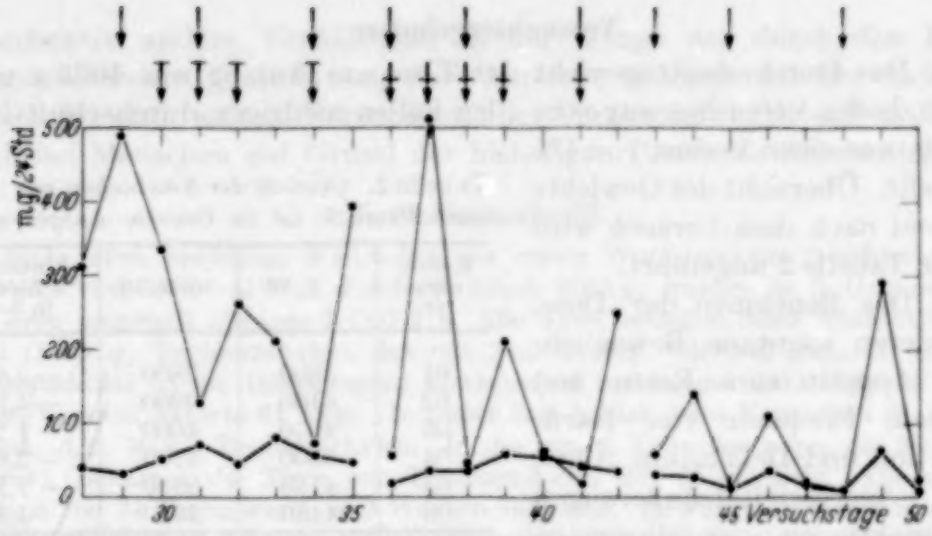


Abb. 1. Einfluß von Lactat und Fructose auf die Harnausscheidung des Trichloräthanols und der Trichloressigsäure beim Kaninchen Nr. 02. Auf der Abszisse sind die Versuchstage, auf der Ordinate ist die Menge der in 24 Std ausgeschiedenen Metaboliten verzeichnet. Der Maßstab für die Trichloressigsäurekurve ist 10mal kleiner als der für die Trichloräthanolkurve (100 = 10). Die Pfeile bedeuten Injektionen der betreffenden Stoffe.

↓ Trichloräthylen; ↓ Glucose; ↓ Äthanol; •——• Trichloräthanol; •——• Trichloressigsäure

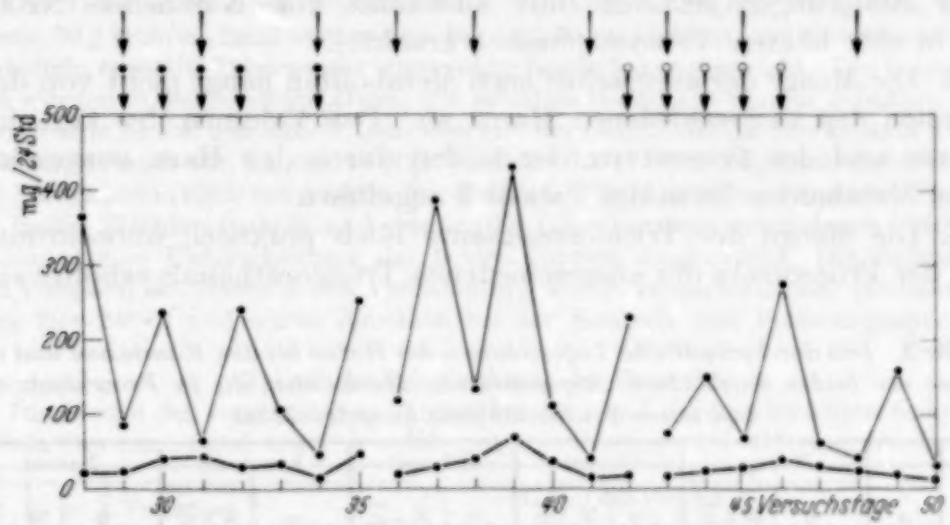


Abb. 2. Einfluß von Glucose und Äthanol auf die Harnausscheidung des Trichloräthanols und der Trichloressigsäure beim Kaninchen Nr. 04. Auf der Abszisse sind die Versuchstage, auf der Ordinate ist die Menge der in 24 Std ausgeschiedenen Metaboliten verzeichnet. Der Maßstab für die Trichloressigsäurekurve ist 10mal kleiner als der für die Trichloräthanolkurve (100 = 10). Die Pfeile bedeuten Injektionen der betreffenden Stoffe.

↓ Trichloräthylen; ↓ Lactat; ↓ Fruktose; •——• Trichloräthanol; •——• Trichloressigsäure

durch die Wirkung des verabreichten Äthanols durchschnittlich um 9%, durch die Wirkung von Glucose durchschnittlich um 13%. Dagegen erwies sich die Wirkung von Natriumlactat durch die Erniedrigung des ausgeschiedenen Trichloräthanols durchschnittlich um 7%, die Wirkung der Fructose durch die Erniedrigung durchschnittlich um 12%. Die graphischen Darstellungen Abb. 1 und 2 dienen als Beispiel der

Tabelle 4. *Der Einfluß der verschiedenen Substanzen auf die Menge der durch Harn ausgeschiedenen Metaboliten im Vergleich zur Norm*

Kaninchen Nr.	Norm			Glucose		
	TCÄ	TCE	TCÄ + TCE	TCÄ	TCE	TCÄ + TCE
04	628 14,3	19,3 0,4	[illegible] 14,7	1883 42,8	37,6 0,9	1920 43,7
05	1328 30,2	26,3 0,6	1354 30,8	1385 31,5	24,5 0,6	1409 32,1
06	1076 24,4	35,6 0,8	1111 25,2	1463 33,3	26,2 0,6	1489 33,9
Kaninchen Nr.	Norm			Äthanol		
	TCÄ	TCE	TCÄ + TCE	TCÄ	TCE	TCÄ + TCE
04	628 14,3	19,3 0,4	647 14,7	1131 25,7	28,3 0,6	1159 26,3
05	1328 30,2	26,3 0,6	1354 30,8	Krank		
06	1076 24,4	35,6 0,8	1111 25,2	1317 29,8	39,8 0,9	1357 30,8

In der ersten Zeile sind die Metabolitenangaben in Milligramm pro 7 Tage, in der zweiten Zeile ist der Prozentsatz der Metaboliten aus der verabreichten Menge des Trichloräthylens (= 100%) aufgeführt. TCÄ = Trichloräthanol, TCE = Trichloressigsäure.

Tabelle 5. *Der Einfluß der verschiedenen Substanzen auf die Menge der durch Harn ausgeschiedenen Metaboliten im Vergleich zur Norm*

Kaninchen Nr.	Norm			Fructose		
	TCÄ	TCE	TCÄ + TCE	TCÄ	TCE	TCÄ + TCE
01	1580 35,9	35,1 0,8	1616 36,7	1414 32,1	25,1 0,6	1439 32,7
02	1453 33,0	23,0 0,5	1476 33,5	826 18,5	19,2 0,7	845,2 19,2
03	1577 35,8	42,6 1,0	1619 36,8	859 19,5	20,1 0,5	879,1 20,0
Kaninchen Nr.	Norm			Lactat		
	TCÄ	TCE	TCÄ + TCE	TCÄ	TCE	TCÄ + TCE
01	1580 35,9	35,1 0,8	1615 36,7	1451 32,9	25,2 0,6	1476 33,5
02	1453 33,0	23,0 0,5	1476 33,5	1027 23,3	23,1 0,5	1050 23,8
03	1577 35,8	42,6 1,0	1619 36,8	1248 28,3	28,9 0,7	1276 29,0

In der ersten Zeile sind die Metabolitenangaben in Milligramm pro 7 Tage, in der zweiten Zeile ist der Prozentsatz der Metaboliten aus der verabreichten Menge des Trichloräthylens (= 100%) aufgeführt. TCÄ = Trichloräthanol, TCE = Trichloressigsäure.

Unterschiede in der Ausscheidung der beiden Metaboliten in der Norm und nach der Verabreichung der geprüften Stoffe bei den Kaninchen Nr. 02 und 04. Die Tabelle 4 und 5 demonstrieren den Einfluß der untersuchten Substanzen.

Analyse der Ergebnisse

Der Gewichtsverlust der Kaninchen betrug 1,2—7,2%, durchschnittlich 4%. Die chronische Exposition mit Trichloräthylen wurde also gut vertragen. Dies bestätigt auch der Umstand, daß das Benehmen, der allgemeine Gesundheitszustand und das Ausschauen der Tiere keine kränkliche Abweichungen zeigten. Dies können wir auf zwei Weisen erklären: entweder bedeutet es, daß die Versuchsdauer 51 Tage (30,8 g von Trichloräthylen) zu kurz ist, um die toxischen Wirkungen von Trichloräthylen auf die Versuchstiere in Erscheinung treten zu lassen, was einen bedeutenden Gewichtsverlust zur Folge hätte, oder die studierten Substanzen haben einen günstigen Einfluß in dem Sinne, daß sie den Gewichtsverlust durch die Verbesserung der Nahrung oder durch die Erniedrigung der Toxicität von Trichloräthylen verhindern. Endlich ist es möglich, daß beide Faktoren zusammenwirken. Die Kaninchen in einem ähnlich durchgeführten Versuch, der 100 Tage dauerte (54,5 g von Trichloräthylen), aber ohne Verabreichung der angeführten Substanzen, verloren an Gewicht 7—37%, durchschnittlich 25% (Bartoníček und Souček 1959). Ein kleiner Gewichtsverlust in unseren Versuchen entstand bei allen Kaninchen und schwankte in einem kleinen Bereich. Den größten Verlust erwies das Kaninchen Nr. 5, das zum Ende des Versuches erkrankte (Gewichtsverlust 7,2%). Nach der Schlachtung wurde ein Absceß des Unterkiefers festgestellt.

Um den möglichen Einwand, daß eine größere oder kleinere Menge der durch den Harn eliminierten Metaboliten durch eine größere oder kleinere Diurese verursacht wurde, auszuschließen, stellten wir das durchschnittliche tägliche Volumen des Harns fest und verglichen es mit dem Prozentsatz der ausgeschiedenen Metaboliten. Aus der Tabelle 3 ist ersichtlich, daß die Diurese keinen eindeutigen Einfluß auf die Menge der ausgeschiedenen Metaboliten hat. Die tägliche Exkretion verschiedener Mengen von Metaboliten hängt also mit der Änderung der Harnkonzentration in ziemlich breiten Grenzen zusammen. Dies ist durch die gute Lösbarkeit von Trichloräthanolglucuronid und auch von Trichloressigsäuresalzen im Harn ermöglicht. Zu dem gleichen Ergebnis gelangten wir schon in unserer vorherigen Arbeit (Bartoníček und Souček 1959).

Wir verabreichten den Versuchstieren Glucose, Fructose, Natriumlactat und Äthanol. In mehreren Arbeiten ausländischer Autoren wurde bewiesen, daß Glucose, die intravenös in Tropfinfusion verabreicht wird,

das Verschwinden des Äthanols aus dem Blut der höheren Säugetiere einschließlich des Menschen beschleunigt. Den positiven Effekt von Glucose auf die Elimination des Äthanols aus dem Blute der Tiere und des Menschen bestätigen einige Autoren [z.B. CARPENTER u. LEE (1937), DONTCHEFF (1939)], andere leugnen es [z.B. CLARK und HULPIEU (1958), SCHILLER u. Mitarb. (1959), VITALE u.a. (1954)].

Die Auswertung dieser Literaturquellen gab Grund zur Verabreichung von Glucose auch in unserem Versuch an die Kaninchen. Die Ergebnisse zeigten, daß der vermutete Vorgang auch in der Ausscheidung des Trichloräthanols, einer Substanz, die dem Äthanol chemisch verwandt ist, sich vollzog. Die erste Erwähnung der Wirkung der Glucose mit Insulin auf den Metabolismus des Trichloräthylens beim Menschen finden wir bei SOUČEK und VLACHOVÁ (1960), die eine höhere Menge von ausgeschiedenen Metaboliten, einschließlich der Monochloressigsäure, etwa um 22% beobachteten. Wir wollten erkunden, wie die Ausscheidung der Metaboliten nach Verabreichung der Glucose allein, einige Tage wiederholt, verlaufen wird. Die Versuche mit Glucose bestätigten die Beobachtungen von SOUČEK und VLACHOVÁ beim Menschen. Intravenös verabreichte Glucose erhöhte in unseren Versuchen die Trichloräthanolausscheidung durchschnittlich um 13%. Auf die Menge der Trichloressigsäure hatte sie jedoch keinen Einfluß.

Zum Studium der Wirkung des Äthanols führten uns die Arbeiten der Autoren, welche die bekannte Intoleranz des Trichloräthylens bei chronischen Alkoholikern beschrieben haben (BARDODĚJ u.a. 1952, 1955). Wir erwarteten, daß Äthanol die Geschwindigkeit der Oxydation des Trichloräthanols zu weiteren sauerstoffhaltigen Produkten dadurch verringert, daß es im Organismus zur Wechselwirkung zwischen Äthanol und Trichloräthanol beim Verbrauch der Dehydrogenase kommt und daß also die Geschwindigkeit der Oxydation des Trichloräthanols gebremst wird, was sich durch eine erhöhte Menge des Trichloräthanols im Harn ausdrückt. Das Äthanol hat in Übereinstimmung mit unserer Vermutung wirklich eine erhöhte Trichloräthanolausscheidung (Trichloräthanolglucuronidausscheidung) im Harn um 9% hervorgerufen. Die Menge der Trichloressigsäure im Harn blieb aber unverändert.

Über den positiven Einfluß der Fructose auf die Geschwindigkeit der Oxydation des Äthanols in vivo herrscht eine allgemeine Übereinstimmung. STUHLFAUTH und NEUMEYER (1951) stellten in einer klinisch-experimentellen Arbeit fest, daß Fructose den Äthanolmetabolismus beim Menschen beschleunigt. GELLER und STOCKHAUSEN (1957) applizierten Fructose bei der Therapie des Delirium tremens. CLARK und HULPIEU (1958) bewiesen, daß die Tropfinfusion der Fructose die Geschwindigkeit des Verschwindens des Äthanols aus dem Blute der Hunde

signifikant erhöht. Auch Carpenter und Lee (1937) bestätigen den beschleunigenden Effekt der Fructose auf den Äthanolmetabolismus.

Nach der intravenösen Verabreichung der Fructose erhöht sich auch die Menge der Milchsäure und der Brenztraubensäure im Blut (Kaye u.a. 1958, Hönig 1959) und auch im Harn (Hönig und Höniglová 1958). Aebi u.a. (1957) referieren von einer starken Erhöhung der Oxydation des Methanols in Leberschnitten nach einer Zugabe von Lactat. Leloir und Munoz (1938) beobachteten bei Katzen den beschleunigten Metabolismus des Äthanols nach der Lactat-Verabreichung in den Organschnitten. Deswegen haben wir auch die Fructose sowie die Milchsäure unter die von uns studierten Substanzen eingereiht.

Nach Verabreichung dieser beiden Substanzen hat sich der Prozentsatz des ausgeschiedenen Trichloräthanols erniedrigt, jedoch ohne entsprechende Erhöhung der Trichloressigsäure. Die Wirkung der Fructose ist ausdrucksvoller (bis 12%) als die Wirkung des Natriumlactats (bis 7%). Dadurch haben wir uns — wenn auch nur teilweise — der Forderung, das Verhältnis der beiden Metaboliten zugunsten der Trichloressigsäure zu verschieben, genähert. Der Prozentsatz des ausgeschiedenen Trichloräthanols erniedrigt sich, aber der Prozentsatz der Trichloressigsäure bleibt unverändert. In welcher Form derjenige Teil des Trichloräthylens, um den es verhindert wurde, sich als Trichloräthanol auszuscheiden, eliminiert wird, ist uns bis jetzt noch nicht klar. Wir nehmen an, daß er durch die Lungen ausgeatmet wird. Das Material wurde wegen der kleinen Anzahl an Versuchstieren statistisch nicht bewertet.

Die Reihenfolge der verabreichten Substanzen wurde so festgelegt, daß nach 4wöchiger Exposition — nachdem es schon zur Saturation des Organismus mit Trichloräthylen gekommen war — die 5. Woche der Gruppe I Natriumlactat verabreicht wurde, in der 6. Woche bekam sie keine Substanz, in der 7. Woche injizierten wir Fructose. Die Gruppe II bekam nach einer 4wöchigen Exposition die 5. Woche Glucose, die 6. Woche Äthanol, und die 7. Woche blieb sie ohne Injektionen. Durch die Einreichung einer Woche ohne Injektionen zum Schluß des Versuchs wollten wir dem möglichen Einwand vorbeugen, daß wir keine „Endnorm", d.h. eine Norm der Ausscheidung der beiden Metaboliten nach beendeter Verabreichung der zur Untersuchung benutzten Substanz haben. Ob es sich um einen wirklichen Eingriff in den Trichloräthylenmetabolismus handelt, d.h. in die chemische Struktur der intermediären Produkte, oder ob es sich nur um eine Wirkung auf das Funktionsparenchym der Nieren handelt (veränderte Verhältnisse der Elektrolyten, Verschiebung der Ionen zwischen Gewebe und Blut, Belastung durch eine größere Menge der hypertonischen Lösung, spezifische Beeinflussung der Tubuli usw.) und infolge dessen veränderte Verhältnisse in der Exkretion und Reabsorption

des Harns, kann man aus diesem Material bei den heutigen unklaren Vorstellungen über den Trichloräthylenmetabolismus endgültig nicht entscheiden. Deswegen widerlegen wir da nicht einmal die Ansichten anderer Autoren, die den Äthanolmetabolismus und seine Änderungen bei Applikation gleicher Substanzen betreffen. In dieser Richtung ist eine weitere Forschung nötig.

Auch wenn diese Ergebnisse an den Kaninchen gewonnen wurden, scheinen sie uns viel zu versprechen, da sie uns einen möglichen Weg zeigen, wie man in die Ausscheidung der Trichloräthylenmetaboliten auch beim Menschen eingreifen könnte. Es bleibt eine offene Frage, wie sich der Einfluß der jetzt untersuchten Substanzen beim Menschen ausdrücken wird. Darüber, ob sie auf dem experimentellen Gebiet neue Erkenntnisse bringen werden oder ob sie auch in der klinischen Praxis anwendbar sein werden, können nur weitere Versuche an Freiwilligen, die natürlich unter allen Kautelen und mit größter Vorsicht durchzuführen sind, entscheiden.

Zusammenfassung

Im Versuch an 6 Kaninchen, denen Trichloräthylen parenteral während 7 Wochen verabreicht wurde, wurde die Wirkung der intravenös injizierten Glucose, des Äthanols, der Fructose und des Natriumlactats auf das Ausscheiden der Trichloräthylenmetaboliten studiert. Das Gewicht der Kaninchen und ihr Verhalten hat sich praktisch nicht geändert, was ein Zeichen dafür ist, daß diese chronische Exposition gut vertragen wurde. Während der Versuchsdauer wurde die Harnausscheidung von Trichloräthanol und Trichloressigsäure und ihre Abhängigkeit von der Größe der Diurese verfolgt. Die Menge der Trichloressigsäure im Harn bleibt durch die erwähnten Stoffe praktisch unbeeinflußt. Der Prozentsatz des im Harn ausgeschiedenen Trichloräthanols erhöht sich nach der Glucoseverabreichung durchschnittlich um 13%, nach Äthanolverabreichung durchschnittlich um 9%. Natriumlactat erniedrigt die Menge des ausgeschiedenen Trichloräthanols durchschnittlich um 7% und Fructose durchschnittlich um 12%. Die Menge der ausgeschiedenen Metaboliten ist von der Größe der Diurese nicht abhängig. Aus den bisherigen Ergebnissen der Versuche an Kaninchen kann man annehmen, daß die wiederholte intravenöse Verabreichung des Natriumlactats und besonders die Fructose bei der chronischen Trichloräthylenexposition auch bei Menschen einen Schutzeffekt zeigen könnte. Mit Rücksicht auf verschiedene quantitative Verhältnisse der Harnausscheidung der Trichloressigsäure bei Kaninchen und Menschen beabsichtigt der Autor die erwähnten Substanzen im Versuch an Freiwilligen zu prüfen.

Für die kritischen Bemerkungen spreche ich Herrn Dr. B. Souček meinen besten Dank aus.

Literatur

Aebi, H. v., H. Koblet u. J. P. v. Wartburg: Über den Mechanismus der biologischen Methanoloxydation. Helv. physiol. Acta **15**, 384 (1957).

Bardodéj, Z., I. Berka, B. Chalupa, O. Nesvadba u. J. Vyskočil: Neue Ansichten über die Wirkung von Trichloräthylen auf die Gesundheit der Arbeitenden. [Tschechisch.] Pracov. Lék. **6**, 441 (1952).

— M. Krivucová u. F. Pokorný: Versuch über die biochemische Erklärung der Unverträglichkeit von Alkohol. [Tschechisch.] Pracov. Lék. **6**, 263 (1955).

Bartoníček, V., u. B. Souček: Der Metabolismus des Trichloräthylens beim Kaninchen. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **17**, 283 (1959).

Carpenter, T. M., and R. C. Lee: The effect of glucose on the metabolism of ethylalcohol in man. J. Pharmacol. exp. Ther. **60**, 264 (1937).

— — The effect of fructose on the metabolism of ethylalcohol in man. J. Pharmacol. exp. Ther. **60**, 286 (1937).

Clark, W. C., and H. R. Hulpieu: Comparative effectiveness of fructose, dextrose, pyruvic acid and insulin in accelerating the disappearance of ethanol from dogs. Quart. J. Stud. Alcohol. **19**, 47 (1958).

Dontcheff, L.: Parallelisme entre la réadaptation et l'utilisation des glucides et la vitesse d'oxydation de l'ethanol aprés jeune prolongé chez le rat blanc. C. R. Soc. Biol. (Paris) **130**, 1404 (1939).

Geller, W., u. F. Stockhausen: Zur Therapie des Delirium tremens. Medizinische **1957**, Nr 35, 1218.

Hönig, V.: Zur klinischen Anwendung der Fructose. [Tschechisch.] Farmakoterapeutické zprávy **5**, 3, 99 (1959).

—, and J. Hönigová: Hyperpyruvatemia following intravenous administration of fructose. Lancet **1958I**, 506.

Kaye, R., M. L. Williams and G. Barbero: Comparative study of glucose and fructose metabolism in infants with reference to utilisation and to the accumulation of glycolitic intermediates. J. clin. Invest. **57**, 752 (1958).

Leloir, L. F., and J. M. Munoz: Ethyl alcohol metabolism in animal tissues. Biochem. J. **32**, 299 (1938).

Schiller, J., R. E. Peck and M. A. Goldberg: Studies in alcoholism. A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat. **1**, 127 (1959).

Souček, B., u. E. Franklová: Bestimmung kleiner Mengen von Trichloräthylen und Trichloressigsäure. [Tschechisch.] Pracov. Lék. **4**, 264 (1952).

—, and D. Vlachová: Excretion of trichloraethylene metabolits in human urine. Brit. J. industr. Med. **17**, 60 (1960).

Stuhlfauth, K., u. H. Neumaier: Die Wirkung der Lävulose auf Alkoholintoxikationen. Med. Klin. **46**, 591 (1951).

Vlachová, D.: An easy method for the determination of trichlorethanol in the urine after exposure of trichlorethylene. J. Hyg. Epidem. (Prague) **1**, 2, 225 (1957).

Vitale, J. J., D. M. Hegsted, H. McGrath, E. Grable and N. Zamcheck: The effect of acetate, pyruvate and glucose on alcohol metabolismus. J. biol. Chem. **210**, 753 (1954).

Dr. V. Bartoníček,
Praha II (ČSR), Karlovo nám. 32

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 327—336 (1960)

Aus dem Knappschaftskrankenhaus Sulzbach (Saar)
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. E. Krauss)

Experimentelle Untersuchungen zur Immunitätstheorie der Silikose*

Von

W. Licht, Sulzbach

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. Oktober 1960)

Die Entstehung silikotischer Gewebsveränderungen wird seit einigen Jahren vorwiegend unter dem Gesichtspunkt „immunologischer" Reaktionsabläufe betrachtet. Vigliani und Pernis[15], die mehrfach auf einen solchen Entstehungsmodus hingewiesen haben, führten 1959 in einer übersichtlichen Arbeit alle Fakten auf, die für eine immunologische Genese des Silikoseknötchens sprechen können. Auch aus dem Typus der bei der Silikoseentstehung zu beobachtenden cellulären Gewebsreaktionen und deren zeitlichen Ablauf leitet Mottura[10] Hinweise für Immunitätsreaktionen ab. Diese Anschauung wurde weiterhin unterstützt durch die von Pernis[11] durchgeführten Analysen des Silikosehyalins, das, wie sich zeigte, dem Amyloid, dessen immunologische Genese heute allgemein anerkannt wird, sehr nahe steht. Beachtenswert war auch die dabei getroffene Feststellung, daß von den Serumeiweißen ausschließlich die γ-Globulinfraktion, die Träger der Antikörper (AK) ist, im Silikosehyalin des Menschen vorgefunden wird. Wir haben diese letztere Feststellung durch immunelektrophoretische Untersuchungen am Silikosehyalin des Menschen vollauf bestätigen können[9].

Aus diesen Beobachtungen wird der Schluß gezogen, daß bei der Entstehung der Silikose unter Einwirkung des Quarzes ein Antigen (AG) gebildet wird, das den erkrankten Organismus zur Produktion von Antikörpern veranlaßt. Die dabei auftretenden Antigen-Antikörper-Reaktionen sollen, unter Berücksichtigung der örtlichen Verhältnisse im Lungengewebe, an der Bildung des typischen Silikoseknötchens wesentlich beteiligt sein.

Die aus dieser Blickrichtung resultierende Frage, wie die Wirkung des Quarzteilchens im Sinne dieser Immunitätstheorie überhaupt zu erklären und wo das Antigen zu suchen ist, wird zur Zeit lebhaft diskutiert.

* Die Arbeit wurde ausgeführt mit Unterstützung der Arbeitsgemeinschaft des Saarlandes für Silikoseforschung und -verhütung, der wir an dieser Stelle danken.

An erster Stelle ist dabei die Frage aufzuwerfen, in welchem Maße das Quarzteilchen selbst antigene Eigenschaften besitzt. In diesem Falle müßten bei Silikosekranken AK vorliegen, die direkt gegen Quarzteilchen gerichtet sind. Diese Vorstellung ist durchaus berechtigt, seitdem Loiseleur darauf hingewiesen hat, daß neben organischen auch anorganische Moleküle antigene Eigenschaften haben können. In Anbetracht des differenzierten Gitterbaues beim Quarz ist diese Möglichkeit auch nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen. Es liegen demnach bereits Arbeiten vor, die offenbar auf Grund solcher Vorstellungen ausgeführt worden sind[3, 8], aber noch zu keinen greifbaren Resultaten in diesem Sinne geführt haben. Die Ergebnisse dieser Arbeiten lassen vielmehr vermuten, daß die Quarzteilchen selbst keine unmittelbar antigene Wirkung ausüben, wohl aber daran adsorbierte und veränderte Eiweißkörper als sog. Auto-Antigene. Daß tiefgreifende, strukturelle Veränderungen an Eiweißkörpern durch Adsorption an der Quarzoberfläche stattfinden, war bereits vor der Immunitätstheorie der Silikose durch die Arbeiten von Nagelschmidt, Jäger und Seifert im Rahmen der Matrizentheorie formuliert worden, ohne jedoch „antigene" Eigenschaften dieser veränderten Proteine ins Auge gefaßt zu haben. In Fortführung dieser Arbeiten haben erst Scheel u. Mitarb.[12] und später Antweiler und Hirsch[1] experimentell fundierte Hinweise dafür gefunden, daß am Quarz adsorbierte Eiweiße nicht nur in ihrer Struktur verändert werden, sondern daß sie auch zur Bildung von Antikörpern führen. Wenn auch diese Ergebnisse nicht unwidersprochen geblieben sind, so haben sie doch bewirkt, daß diese Fragestellung bisher intensiv bearbeitet worden ist und auch heute noch ein aussichtsreiches Arbeitsfeld bietet. Nach dem Gesagten müßte man sich die Entwicklung der Silikose so vorstellen, daß in den Gewebssäften Eiweiße an der Quarzoberfläche adsorbiert, zugleich aber auch denaturiert und dann wieder in das Gewebe abgegeben werden, wo sie nunmehr als Auto-Antigene den Organismus zur Bildung von Antikörpern veranlassen.

Aufbauend auf diesen theoretischen Überlegungen haben wir seit 1958 versucht, AK bei Silikosekranken nachzuweisen und zwar von der Vorstellung ausgehend, daß die Entstehung des „Silikoseantigens" durch einfache Adsorptionsvorgänge im Reagensglas hinreichend nachgeahmt werden könnte.

Zu diesem Zweck wurde einwandfreies menschliches Lungengewebe nach Säuberung von Blut- und Serumresten in physiologischer Kochsalzlösung bei hoher Umdrehungszahl homogenisiert. Ein großer Teil der löslichen Proteine — nicht aber die Gerüsteiweiße — konnte auf diese Weise in Lösung gebracht werden. Die quantitative Ausbeute erschien uns ausreichend, war aber nicht sehr hoch. Die Sulfosalicylsäureprobe war stark, die Essigsäurekochprobe deutlich positiv. Der mit der Biuretprobe ermittelte Eiweißgehalt belief sich auf 1,03 mg-%, der mit der Kjeldahlanalyse ermittelte Wert auf 1,14 mg-%.

Zunächst erschien es wichtig zu wissen, welche Eiweißkörper überhaupt bei der Extraktion aus dem Lungengewebe gewonnen worden waren. Dazu wurde einleitend eine elektrophoretische Untersuchung durchgeführt.

Das agarelektrophoretische Bild zeigte nach Anfärbung mit Amidoschwarz folgende Fraktionen: eine schwach sichtbare Fraktion, die mit annähernd gleicher Geschwindigkeit wie das Serumalbumin wanderte und eine weitere Fraktion, die im Bereiche des Serum-γ-Globulins lag. Zur Klärung der Frage, ob diese Lungeneiweißfraktionen mit Serumalbumin und -γ-Globulin identisch sind, wurde eine Immunelektrophorese* angesetzt. Dabei wurde nach elektrophoretischer Auftrennung der Lungeneiweiße ein Antihumanserum (AHS) in die seitlichen Gräben eingefüllt. Nach insgesamt 10tägiger Wartezeit waren folgende Präzipitatlinien aufgetreten: eine Linie, die nach Lage und Aussehen dem Serumalbumin entsprach und eine weitere Linie, die dem Serum-γ-Globulin zugeordnet werden mußte. Soweit entsprach die Immunelektrophorese völlig dem elektrophoretischen Bilde. Eine dritte Präcipitatlinie war jedoch noch im Bereiche des β_2-Globulins festzustellen. Diese Fraktion ist im Lungenhomogenat aber so schwach vertreten, daß die elektrophoretische Darstellung nicht gelungen war. Diese Feststellungen bestätigen in gewissem Grade die von Demling, Kinzelmeier und Hennig[4] bei Rattenlungen gewonnenen Ergebnisse und beweisen nunmehr auch, daß es sich dabei um serumidentische Eiweißkörper handelt.

Agglutinationsreaktionen mit den Seren Silikosekranker

Nach diesen eingehenden Analysen wurde das Lungenhomogenat mit Quarzteilchen (LHQ) zusammengebracht und über 12 Std zum Adsorptionsversuch im Brutschrank bei 37° C aufbewahrt.

Um eine hinreichend stabile Suspension zu erhalten, wurden lediglich Quarzteilchen von weniger als 5 μ Durchmesser verwendet. Dieselben wurden im Schlämmverfahren nach Atterberg gewonnen. Gleichzeitig wurden noch Parallelversuche mit Nichteiweißquarz (Q) und solchem, der mit Serumeiweißen (SQ) überzogen war, durchgeführt. Nach dem Adsorptionsversuch wurden die Eiweißquarze, die wir als adäquates Silikoseantigen angesehen haben, mehrere Male gewaschen und dann mit den Seren von Silikosekranken zusammengebracht. Das Gemisch wurde über 12 Std im Brutschrank bei 37° C aufbewahrt und vor der mikroskopischen Auswertung $^1/_2$ Std aufgeschüttelt.

Wenn in den untersuchten Seren entsprechende AK vorhanden waren, dann mußten jetzt AG-AK-Reaktionen ablaufen, die sich nach den Versuchen von Antweiler und Hirsch[1] in einer Zusammenballung der Quarzteilchen äußern. Das mikroskopische Bild solcher Reaktionen bei 125facher Vergrößerung zeigt die Abb. 1.

Es wurden insgesamt 20 Seren von Fällen mit reiner Silikose im Röntgenstadium II und III und weitere 22 Seren von offenen Silikotuberkulosen aller Stadien untersucht. Wir haben letztere Gruppe deswegen mit einbezogen, weil sich die Silikose unter dem Einfluß einer bestehenden Tuberkulose besonders rapide entwickelt und dabei

* Die Immunelektrophorese wurde nach der Originaltechnik von Grabar u. Williams durchgeführt.

eine ausgesprochene Neigung zur Entwicklung hyaliner Schwielen zeigt. Des weiteren wurden auch zur Kontrolle 26 Seren nicht staubexponierter Personen, alle von der Frauenstation bezogen, mit untersucht.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind für die 3 Versuchsgruppen in der Tabelle zusammengestellt. Die hierbei zugrunde gelegten Agglutinationsgrade beziehen sich lediglich auf die Anzahl der zusammengeballten Quarzteilchen und stellen somit lediglich ein qualitatives Kriterium dar.

Positive Ergebnisse sind in der Gruppe I (reine Silikosen) noch nicht in der Hälfte der Fälle aufgetreten. Die Agglutinationen fielen bei den beiden Proteinquarzen relativ besser aus als beim Nichteiweißquarz.

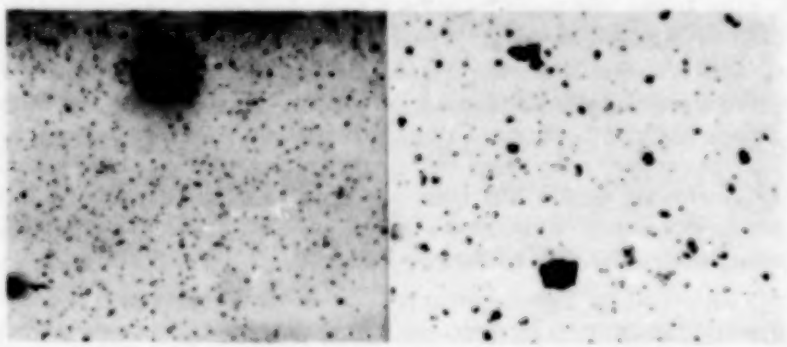


Abb. 1. Agglutination von Quarzteilchen im Serum Silikosekranker im rechten Bildteil. Kochsalzkontrolle im linken Bild. Vergr. 125fach

In der Gruppe II (Silikotuberkulosen) waren in fast der Hälfte der untersuchten Fälle schwach positive Reaktionen festzustellen. Auch hier sind mit den beiden Proteinquarzen relativ bessere Resultate erzielt worden als mit dem Nichteiweißquarz. Unter den beiden Proteinquarzen wiederum reagierte der mit Lungenhomogenat überzogene Quarz (LHQ) besser als der mit Serumeiweißen überzogene, was unter Berücksichtigung der qualitativen Zusammensetzung der beiden Ausgangslösungen (s. weiter oben) nicht recht verständlich erscheint. In dieser Gruppe war jedoch nicht eine einzige deutlich positive Agglutination zu beobachten.

Aufschlußreich ist auch die Gruppe III, bei der Seren gesunder Kontrollpersonen untersucht wurden und bei der also keine Agglutination zu erwarten war. Auch hier waren schwach positive Agglutinationseffekte aufgetreten, und zwar in Übereinstimmung mit den beiden anderen Gruppen auch hier bevorzugt bei den Proteinquarzen. Daß letztere auch hier Agglutinationen zeigten, spricht für eine allgemein größere Neigung zur Zusammenballung von Quarzteilchen, wenn die Oberfläche mit Eiweiß überzogen ist. Es ist also anzunehmen, daß auch bei den positiven Ergebnissen, die mit den Proteinquarzen in der Gruppe I und II erzielt wurden, ein solch unspezifischer Effekt mitspielt.

Eingehendere Aussagen in dieser Hinsicht ergeben sich, wenn man auch die *quantitativen* Ergebnisse, also die Titerhöhen unserer Versuchsserie mit in die Betrachtung einbezieht. Die in der Tabelle aufgezeichneten Agglutinationsstärken zeigten bei allen Versuchsgruppen eine weitgehende *Unabhängigkeit* vom Verdünnungsgrad der untersuchten Seren, der von 1:2 bis 1:1024 reichte. Diese Beobachtung spricht sehr gegen das Vorliegen eines reagierenden Antikörpers. Nur in einem einzigen Falle aus der Gruppe I war bis 1:8 eine deutliche Agglutination fest-

Tabelle

Antigen	Agglutinationsergebnis				Anzahl der Fälle
	negativ	fraglich positiv	schwach positiv	deutlich positiv	
Gruppe I: Reine Silikosen im Röntgenstadium II bzw. III					
LHQ . .	10	4	4	2	
SQ . . .	12	4	2	2	20
Q . . .	16	4	0	0	
Gruppe II: Offene Silikotuberkulosen					
LHQ . .	8	4	10	0	
SQ . . .	14	6	2	0	22
Q . . .	22	0	0	0	
Gruppe III: Gesunde Kontrollpersonen (Frauenstation)					
LHQ . .	16	8	2	0	
SQ . . .	20	2	4	0	26
Q . . .	22	4	0	0	

Es bedeuten: *Fraglich positiv* = Zusammenballung von etwa 5—10 Quarzteilchen; *schwach positiv* = Zusammenballung von etwa 10—40 Quarzteilchen; *deutlich positiv* = Zusammenballung von mehr als 50 Quarzteilchen.

zustellen, die bei weiterer Serumverdünnung bis 1:1024 schwach positiv und dann negativ war (LHQ und SQ verhielten sich dabei gleich, Q war deutlich schwächer).

Parallelversuche mit inaktivierten Seren zeigten keine Verbesserungen der Ergebnisse. Nach Aufbewahren der Versuchsreihe im Eisschrank bei 4° C waren die Zusammenballungen durchweg weniger ausgeprägt als nach Belassen im Brutschrank bei 37° C.

Versuche mit der Überwanderungselektrophorese

Da die Ergebnisse mit der Agglutinationsmethode nicht voll befriedigten, haben wir bei demselben Patientengut unter Verwendung der gleichen „Antigene" noch die Methode der Überwanderungselektrophorese versucht.

Bei dieser Methode durchwandern die in der γ-Globulinfraktion enthaltenen AK während der elektrophoretischen Trennung ein in das Trägermedium eingebrachtes AG und reagieren dabei. Dadurch werden γ-Globuline gebunden. Kann

nach Abschluß der Elektrophorese und nach Anfärbung der Fraktionen ein Verlust von γ-Globulinen festgestellt werden, so spricht das für eine stattgefundene AG-AK-Reaktion. Der bei der Agarelektrophorese stark ins Gewicht fallende elektroendosmotische Effekt, durch den die γ-Globuline von der Auftragsstelle aus *isoliert* zur Kathode wandern, ist zur Durchführung dieser Methode besonders begrüßenswert. Die Auswertung dieser Versuche erfolgte nach Anfärbung mit Amidoschwarz im Elphor-Auswertegerät. Die völlige Transparenz der dünnen Agarfolien ließ mit hinreichender Sicherheit auch geringfügige quantitative Änderungen innerhalb der einzelnen Serumfraktionen erkennen. Um Fehlerquellen durch unterschiedlich aufgetragene Serummengen berücksichtigen zu können, wurden neben den γ-Globulinen auch alle anderen Fraktionen quantitativ erfaßt.

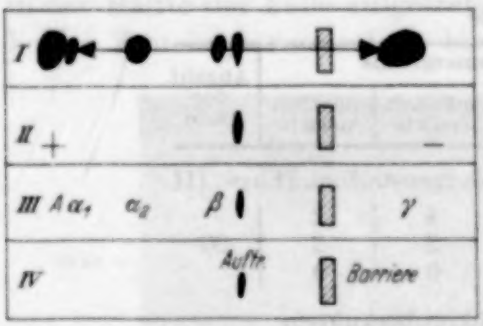


Abb. 2. In der Mitte befindet sich die Auftragstelle für das zu prüfende Serum. Rechts davon, in Richtung zur Kathode, ist die Antigen-Barriere angebracht, die ausschließlich von den γ-Globulinen durchlaufen wird. Als Barriere wurden angebracht in Feld: *I* Physiol. NaCl-Lösung (Kontrolle); *II* LHQ; *III* SQ; *IV* Q

Der Klarheit halber geben wir die Versuchsanordnung dieser Methode in Abb. 2 schematisch wieder.

Auch mit dieser Methode haben wir Seren der 3 erwähnten Versuchsgruppen untersucht.

Unter 8 Seren von Patienten der Gruppe I fanden wir in 2 Fällen eine Verminderung der γ-Globuline von 5,17 rel.-% auf 1,99 rel.-% bei LHQ als Antigen, und auf 3,89 rel.-% bei SQ als Antigen, während beim Nichteiweißquarz überhaupt keine Verminderung aufgetreten war. Der zweite Fall zeigte einen γ-Globulinverlust von 12,9 rel.-% auf 8,4 rel.-% bei LHQ und auf 9,9 rel.-% bei SQ. Der Nichteiweißquarz war auch hier indifferent. Die beiden erwähnten Fälle hatten im Agglutinationsversuch jeweils schwach positive Resultate gezeigt. Die übrigen 6 Fälle hatten gleichen γ-Globulingehalt in allen 4 Feldern.

Neun untersuchte Seren der Gruppe II (Silikotuberkulosen) zeigten in keinem Versuche eine signifikante Differenz im γ-Globulingehalt.

Unter 6 Seren von gesunden Kontrollpersonen wurde nur in einem Falle ein γ-Globulinverlust von 17,5 rel.-% auf 13,9 rel.-% bei LHQ, auf 13,7 bei SQ und 14,9 bei Q festgestellt.

In einer Gesamtschau sind auch diese Versuche negativ verlaufen. Sie lassen den Schluß zu, daß die bei den Agglutinationsversuchen festgestellten Zusammenballungen nicht mit einer Bindung von γ-Globulinen einhergehen und somit auch nicht als Ausdruck einer Immunreaktion angesehen werden dürfen. Die Fortführung solcher Untersuchungen erschien uns daher wenig aussichtsreich.

Untersuchungen mittels Präcipitinreaktionen

Nach diesen negativen Ergebnissen haben wir noch eine dritte Serie von Versuchen durchgeführt. Wir sind dabei von folgenden Überlegungen ausgegangen:

Wenn das Silikosehyalin als Produkt einer AG-AK-Reaktion aufzufassen ist, dann ist im Hyalin mit Sicherheit auch das „Antigen" zu finden. Diese Tatsache erschien uns wichtig im Hinblick auf die vorher beschriebenen Versuche, bei denen ein „in-vitro-Antigen" verwandt wurde, von dem niemand weiß, ob es überhaupt als brauchbares Silikose-Antigen angesehen werden kann. Es lag also nahe, aus dem Hyalin selbst eine Antigensubstanz zu isolieren und mit ihr Immunreaktionen an Silikosekranken durchzuführen. Sehr störend wirkt sich hierbei jedoch die Tatsache aus, daß das AG im Hyalin bereits mit seinem AK abgesättigt ist und nicht mehr ohne weiteres zum Nachweis von AK im Blutserum von Silikosekranken verwendet werden kann. Nun ist aus den Arbeiten von HOLZAPFEL[7] zu entnehmen, daß neben Eiweißen auch Zucker am Quarz adsorbiert werden. Man darf daher unter anderem auch mit der Möglichkeit rechnen, daß ein denaturiertes Glucoprotein das eigentliche Silikoseantigen darstellt. In diesem Falle würden unter Umständen AK gegen solche Glucoproteine im Serum Silikosekranker nachweisbar werden. Entscheidend für unsere Versuche ist der Umstand, daß solche AK auch mit dem isolierten Zuckeranteil allein, als sog. Halbantigen, reagieren können. Zur experimentellen Überprüfung dieser Fragen haben wir aus Silikosehyalin einen Polysaccharidextrakt unter gleichzeitiger Zerstörung aller Eiweißbestandteile (also auch der AK) gewonnen. Es wurde dann versucht, mittels dieses Extraktes entsprechende AK im Serum von Silikosekranken nachzuweisen.

Methodik

Die Gewinnung der Polysaccharidanteile aus dem Silikosehyalin haben wir nach der von FULLER[5] angegebenen Methode mit Formamid durchgeführt. Im einzelnen sind wir dabei wie folgt vorgegangen:

5 cm³ Hyalinsuspension wurde mit 1,5 cm³ Formamid versetzt und 30 min bei 150—160° C im Ölbad erhitzt. Die dabei gewonnene Flüssigkeit wurde dann mit 1 cm³ Salzsäurealkohol (5 cm³ n/1 HCl + 95 cm³ 96%iger Alkohol) versetzt und später bei 3600 U/min über 20 min zentrifugiert. Der Bodensatz wurde verworfen, die überstehende Flüssigkeit mit dem dreifachen Volumen Aceton versetzt, wobei eine deutliche weiße Trübung aufgetreten ist. Nach Abzentrifugieren bei 3800 U/min wurde der Niederschlag, der die Polysaccharidfraktion enthielt, gewonnen, in steriler, physiologischer NaCl-Lösung aufgenommen und auf p_H 7,3 gebracht (Natriumbicarbonat).

Auf die gleiche Weise wurde in einem Parallelversuch auch ein Extrakt aus Serumeiweißen, die zunächst mit Trichloressigsäure ausgefällt worden sind, hergestellt. Die beiden so gewonnenen Rohextrakte gaben eine stark positive Molischreaktion. Die Biuretprobe war nur noch schwach positiv. Im Agardiffusionsversuch nach OUCHTERLONY reagierten beide Extrakte mit einem AHS und gaben deutliche Präcipitationslinien. Da die Biuretprobe noch positiv ausgefallen war, was für das Vorliegen höhermolekularer oder niedermolekularer Eiweißkörper im Extrakt spricht, wurde der Hyalinextrakt nach den Angaben von H. G. GRAM[6] durch wiederholte Ausfällung mit Aceton und Wiederaufnahme in physiologischer Kochsalzlösung weiter gereinigt. Im Agardiffusionsversuch mit einem AHS wurden die

Präcipitate in dem Maße schwächer, wie die Biuretprobe abnahm. Die Molischprobe war nach wie vor stark positiv.

Mit dem Roh- und Reinextrakt aus Silikosehyalin wurden, wiederum im Agardiffusionsversuch, die Seren von 30 Silikosekranken und 30 gesunden Kontrollpersonen ausgewertet. In beiden Versuchsgruppen war, auch nach längerem Zuwarten, nie eine Präcipitation aufgetreten. Aus diesen Versuchen darf geschlossen werden, daß im Serum von Silikosekranken keine AK gegen veränderte Glucoproteinmoleküle vorliegen.

Besprechung der Ergebnisse

Nach den bis jetzt vorliegenden Ergebnissen darf der Einbau von Serum-γ-Globulin in das Silikosehyalin des Menschen als eine Tatsache angesehen werden. Die seit dieser Feststellung durchgeführten Versuche zu der Frage, ob die γ-Globuline dabei als Antikörper gewirkt haben, führten bis heute zu keinen sicheren Resultaten. Es ist bisher nämlich nicht gelungen, Antikörper bei Silikosekranken nachzuweisen, die gegen Quarz oder daran adsorbierte Eiweiße gerichtet sind.

Über die ersten Versuche dieser Art hat Antweiler[2] 1957 in Münster berichtet. Er vermischte Quarzpartikel, die mit menschlichen Serumeiweißen oder Lungenpreßsaft überzogen waren, mit dem Serum von Silikosekranken und fand unter 76 Fällen 56mal eine Agglutination. Dabei wurde jedoch nur in 6 Fällen ein erhöhter Titer bis 1:512 gefunden. Unter 37 Seren gesunder Kontrollpersonen war einmal eine angedeutet positive Reaktion und viermal eine positive Reaktion bis zur Titerhöhe von 1:128 festgestellt worden. Bei dem damaligen Stand der Untersuchungen wurden diese Ergebnisse nur mit großer Zurückhaltung gewertet. Inzwischen sind von Schlipköter, Thews und Dolgner[13] gleichartige Untersuchungen vorgelegt worden, deren Ergebnisse wenig ermutigend sind. Die genannten Autoren verwandten jedoch als „Antigen" einfachen, nicht mit Eiweiß überzogenen Quarzstaub, der nach ihren Erfahrungen mit Tierversuchen ebensogut reagieren soll wie „Eiweißquarz". Insgesamt wurden die Seren von 73 Silikosekranken und 63 nicht staubbelasteter Kontrollpersonen untersucht. Der höchste Agglutinationstiter betrug lediglich 1:16. Positive Reaktionsausfälle in noch niedrigeren Titerstufen waren in beiden Versuchsgruppen häufiger festzustellen, und zwar in etwa 47% aller Fälle. Bei diesen schwachen Agglutinationen dominierte zahlenmäßig sogar die Kontrollgruppe nicht staubexponierten Personen. Schlipköter zweifelt an dem Vorliegen eines reagierenden Antikörpers, da es ihm nicht gelungen ist, eine Absättigung positiv reagierender Seren zu erzielen.

Auch die von uns durchgeführten Untersuchungen sprechen nicht für das Vorliegen eines gegen Eiweißquarz gerichteten Antikörpers im Serum von Silikosekranken. Gelegentlich aufgetretene Zusammenballungen von Quarzteilchen im Serum von staubexponierten Personen müssen als unspezifische Effekte gedeutet werden, da sie unabhängig vom Verdünnungsgrad der Seren aufgetreten sind und, wie die Überwanderungselektrophorese zeigte, nicht mit einer Bindung von γ-Globulinen einhergehen. Bemerkenswert erscheint uns noch die Tatsache, daß auch bei den Silikotuberkulosen, wo erfahrungsgemäß die Entwicklung

silikotischer Veränderungen besonders intensiv ist, der Nachweis von Antikörpern nicht gelungen ist.

Die fehlende Nachweismöglichkeit von Antikörpern im Venenblut von Silikosekranken spricht unseres Erachtens jedoch nicht unbedingt gegen die Bedeutung von Immunitätsvorgängen bei der Entwicklung silikotischer Knötchen, da die bisher zu dieser Fragestellung durchgeführten Versuche ausschließlich unter dem Gesichtspunkt der Adsorptions- und Denaturierungstheorie von Eiweißen an der Quarzoberfläche durchgeführt worden sind. Es ist durchaus möglich, daß das Silikoseantigen auf ganz andere Art und Weise entsteht und daß Quarz und Eiweißquarz zum Nachweis von Antikörpern gar nicht geeignet sind. VIGLIANI[14] nimmt beispielsweise an, daß das Antigen durch den Makrophagenzerfall frei wird. Inwieweit Lipopolysaccharide hierbei als Antigene eine Rolle spielen, wird zur Zeit noch diskutiert. Das Silkosehyalin zeichnet sich jedenfalls durch einen relativ hohen Gehalt an dieser Substanz aus. In dieser Blickrichtung erscheinen die bisher mißlungenen Versuche zum Nachweis von Antikörpern im Serum von Silikosekranken durchaus verständlich, da die Entstehung des Silikoseantigens an die lebende Zelle und ihren Stoffwechsel gebunden sein kann.

Zusammenfassung

Mit in vitro hergestellten Quarz- und Eiweißquarzsuspensionen, die als Silikoseantigen angesehen wurden, wurde mit unterschiedlichen Methoden versucht, entsprechende Antikörper im Serum von Silikosekranken nachzuweisen. Dabei festgestellte Agglutinationen der Quarzteilchen müssen als unspezifisch angesehen werden. Ein reagierender Antikörper im Serum Silikosekranker ließ sich nicht nachweisen. Auch mit Polysaccharidsubstanzen, die aus dem Silikosehyalin extrahiert worden sind und als Halbantigene zum Nachweis von Antikörpern verwandt wurden, konnten keine Antigen-Antikörperreaktionen festgestellt werden.

Literatur

[1] ANTWEILER, H., u. E. HIRSCH: Weitere experimentelle Untersuchungen zum Problem der Antikörperbildung bei der Silikose. Z. Immun.-Forsch. **114**, 378 (1957).

[2] ANTWEILER, H., u. E. HIRSCH: Staublungenerkrankungen **3**, 161 (1958).

[3] CLAEYS: Rev. Med. min. **7**, 22 (1954).

[4] DEMLING, L., H. KINZELMEIER u. H. HENNIG: Über die quantitative Zusammensetzung der Organproteine. Z. ges. exp. Med. **122**, 416 (1954).

[5] FULLER, A. T.: Formamid method for extraction of polysaccharid from haemolytic streptococci. Brit. J. exp. Path. **19**, 130 (1938).

[6] GRAM, H. G.: Über die Typenverteilung der Enterokokken (Serologische Gruppe D) bei urologischen Infektionen. Mit einer Reinigungsmethode der Fullerextrakte zur serologischen Bestimmung. Z. Hyg. Infekt.-Kr. **143**, 460 (1956/57).

[7] Holzapfel, L.: Eine kritische Betrachtung zur chemischen Theorie der Silikose. Beitr. Silikose-Forsch. **1952**, H. 15.
[8] Ishinishi, S., and T. Miyazaki: A study on immunity to experimental silicosis. Rep. of the Mitsui med. Res. Inst. for Ind. 1957, p. 1.
[9] Licht, W.: Immunelektrophoretische Untersuchungen über das Vorliegen von Serum-γ-Globulin im menschlichen Silikosehyalin. Medicina experimentalis (im Druck).
[10] Mottura, G.: Histopathological studies of the experimental development of silicotic lesions. Med. d. Lavoro **49**, 13 (1958).
[11] Pernis, B.: Staublungenerkrankungen **3**, 147 (1958).
[12] Scheel, L. D., B. Smith, J. v. Riper and E. Fleischer: Toxicity of silica. Arch. industr. Hyg. **9**, 29 (1954).
[13] Schlipköter, H. W., W. Thews u. R. Dolgner: Die Quarzagglutinationsreaktion mit dem Serum Silikosekranker. Dtsch. med. Wschr. **1959**, Nr 20, 939.
[14] Vigliani, E. C.: La pathogénie immunitaire de la silicose. C. R. J. franç. Path. Min. **1958**, 255.
[15] Vigliani, E. C., and B. Pernis: Immunological factors in the pathogenesis of the hyaline tissue of silicosis. Brit. J. industr. Med. **15**, 8 (1958).

Dr. W. Licht,
Sulzbach (Saar), Knappschaftskrankenhaus

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 337—342 (1960)

Aus der II. Medizinischen Univ.-Klinik in Wien (Vorstand: Prof. Dr. K. Fellinger)

Leberschädigungen bei akuter beruflicher Tetrachlorkohlenstoffvergiftung

Von

V. Lachnit und H. Pietschmann, Wien

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 7. Oktober 1960)

Die gewerbemedizinische Bedeutung des Tetrachlorkohlenstoffes, der auch heute noch gelegentlich als Lösungsmittel verwendet wird und bis vor nicht allzulanger Zeit als Anthelminticum Gebrauch fand, wurde sehr frühzeitig erkannt (Davis, Khalil, Lehmann, Wolff). Gewöhnlich erfolgt die berufliche Giftaufnahme durch Inhalation, seltener peroral oder percutan. Die hohe Lipoidlöslichkeit bewirkt bei der akuten Intoxikation sehr rasch auftretende Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und bei größeren Dosen Verwirrtheitszustände und Bewußtseinsverlust. Nach einigen Tagen tritt dann der ausgesprochen toxische Effekt auf Leber und Niere in Erscheinung, wobei sich als Vorläufer gastrointestinale Symptome finden. Moon u. a. wiesen darauf hin, daß die Tetrachlorkohlenstoffvergiftung besonders schwer bei gleichzeitig vorliegendem chronischem Alkoholabusus verläuft.

Experimentell wurden durch Tetrachlorkohlenstoffgaben bei vielen Tierarten histologisch im Prinzip ähnliche Leberveränderungen festgestellt (Stowell und Lee, Berryman u. Mitarb., Glynn u. Mitarb., Cantarow u. Mitarb.). In der Regel finden sich in den ersten Stunden nach der Exposition eine hydropische Schwellung der zentrolobulären Leberzellen und Verschluß vieler Sinusoide, nach 24 Std entwickeln sich die Nekrosen im Läppchenzentrum, die einige Tage bestehenbleiben; wurde die Exposition öfters wiederholt, so konnten häufig Zeichen des cirrhotischen Umbaues festgestellt werden. Wirts, Berryman u. Mitarb. u. a. verfolgten gleichzeitig mit den histologischen Veränderungen die Störung der Leberfunktion. Der Grad der Leberfunktionseinschränkung kann gut mittels der Bromsulphaleinretention und dem Serumbilirubinspiegel verfolgt werden (Popper u. Mitarb.). Nach neuesten experimentellen Untersuchungen von Wirtschafter und de Meritt ist die toxische Wirkung des CCl_4 nicht auf Leber und Niere beschränkt, sondern betrifft das gesamte Reticuloendothel. Auch die von Straus beschriebenen aplastischen Anämien sprechen für eine universelle Schädigung.

Kasuistik

Wir hatten Gelegenheit, 2 Fälle von beruflicher akuter Tetrachlorkohlenstoffintoxikation, deren Verlauf im Folgenden beschrieben wird, zu beobachten.

Fall 1. Sch. K., 41jähriger Hilfsarbeiter, reinigte während einiger Stunden in einem geschlossenen Raum Maschinenteile irrtümlich mit Tetrachlorkohlenstoff. Die Lüftung des Maschinenhauses (10×15×10 m) bestand aus 2 Ventilatoren und

aus Fensterlüftungen. Bereits vor einigen Wochen hatte Patient, allerdings nur durch eine Stunde, dieselbe Tätigkeit verrichtet, ohne irgendwelche Beschwerden zu bemerken. Diesmal jedoch trat schon auf dem Heimweg starke Übelkeit und heftiges Erbrechen ein, er war sehr benommen und klagte über Kopfschmerzen. Abends und nachts stärkere Schmerzen in der Magen- und Lebergegend, mehrmals Erbrechen. Auch am folgenden Tag noch stark benommen, hochgradige Müdigkeit, unverminderte Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen nach jeder Nahrungsaufnahme. Der Harn wurde dunkel, die Harnmengen sehr gering. Stuhl unauffällig. Am 3. Tag der Erkrankung keine wesentliche Änderung des Zustandes, abends Temperatur 38°, deshalb Klinikeinweisung am 4. Tag. Aufnahmestatus: Patient etwas benommen, jedoch gut ansprechbar. Temperatur 37,1°, Subikterus. Leber 1 Querfinger unter dem Rippenbogen, druckschmerzhaft, Konsistenz eher herabgesetzt. Milz nicht vergrößert. Epigastrium druckempfindlich.

Laborbefunde: Senkung: 6/12; Weltmannsches Coagulationsband 6 Röhrchen. Serumbilirubin: 2,9 mg-%; Thymol: 4,09 Trübungseinheiten, Flockung: 0; Zinksulfat: 8,75 E; Serum-Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase (SGOT): 6.620 E/ml! Serumaldolase (SALD): 318 E/ml; beide mittels spektrophotometrischer Methode bestimmt (Pietschmann). Alkalische Phosphatase nach Bessey-Lowry: 1,5 E; Blutzucker: 125 mg-%; Reststickstoff: 48 mg-%; Kreatinin: 2,18 mg-%; Serumkalium: 4,4 mÄqu.; Serumnatrium: 142 mÄqu.; Calcium: 5,0 mÄqu.; Alkalireserve: 56 Vol.-%; Gesamteiweiß: 6,75 g-%; Cholesterin im Serum: 200 mg-%; Erythrocyten: 5,1 Mill.; Sahli: 100%; Leukocyten: 8800. Diff. o. B. Harnbefund: Albumen schwach positiv. Saccharum und Aceton negativ. Urobilinogen: 1:16. Bilirubin: negativ. Fujivara: negativ. Im Harnsediment vereinzelt Erythrocyten. RR: 120/75.

Therapie. Lävuloseinfusionen mit Hepsan Vitamin-C, Multovit B und Vitamin B 12, die ersten 10 Tage wurden auch 25 mg Prednisolonacetat der Infusion beigegeben, weiter Bettruhe, Dunst und Thermophor, Leberschonkost. Am *6. Tag* war ein Anstieg des Rest-N auf 52,7 mg-% zu verzeichnen. SGOT nunmehr 536 E/ml SALD 77 E/ml (s. Abbildung). Blutzucker: 96 mg-%; Urobilinogen im Harn: normal; Albumen noch opal. Rascher Rückgang der Benommenheit, der Übelkeit und der Oberbauchschmerzen, afebril. Diurese in den ersten Tagen 500, 300 und 550 cm³ bei ungefähr $1^1/_4$ Liter Gesamtflüssigkeitszufuhr. *8. Tag:* Senkung: 20/40; Serumbilirubin: 1,35 mg-%; SGOT: 145 E/ml; SALD: 41,2 E/ml; Alkalische Phosphatase: 1,14 E; Rest-N: 45,2 mg-%; Kreatinin: 1,95 mg-%; im Harnsediment vereinzelt granulierte Zylinder. RR Anstieg auf 160/95. Patient subjektiv beschwerdefrei, Leber nicht mehr druckempfindlich. Die am *10. Tag* durchgeführte Leberbiopsie[1] zeigte folgendes histologisches Bild: Läppchenstruktur gewahrt, zentral im Acinus die Leberzellen vielfach komplett nekrotisch, zeigen schwere Kerndegenerationen, mehrfach fehlen auch Leberzellen; die Capillaren sind erweitert. Die Leberzellen in der Läppchenmitte zeigen, soweit sie erhalten sind, zum Teil vacuolisiertes Protoplasma. Kupffersche Sternzellen und periportales Feld unauffällig. *13. Tag:* Rest-N: 44,3 mg-%; Serumbilirubin: 0,96 mg-%; SGOT erstmals Normalwert: 37 E/ml; SALD: 16,4 E/ml; Alkalische Phosphatase: 0,66 E; RR: 160/80. Anstieg der Diurese auf täglich 1—$1^1/_2$ Liter nach Erhöhung der Gesamtflüssigkeitszufuhr auf 2 Liter. *15. Tag:* Nunmehr auch SALD normal: 9,2 E/ml; SGOT: 32 E/ml; Alkalische Phosphatase: 0,51 E; Serumbilirubin: 0,93 mg-%; Rest-N normalisiert: 30,8 mg-%; BSP: 16%; Hepar am Rippenbogen. *24. Tag:* Kreatininclearance: 99,8 ml/min; Phenolrottest: 31,5%; Thymol: 3,28 E Flockung: O. Zink: 9,13 E; RR: 140/85. *30. Tag:* BSP: 4,13%. Am *33. Tag* wurde eine Kontrollpunktion durchgeführt: Die Leberzellen zeigen vielfach verschiedene Kern-

[1] Für die histologischen Untersuchungen sind wir Fr. Prof. Dr. Oberditsch (Pathologisch-Anatomisches Institut, Vorstand: Prof. Dr. Chiari) zu Dank verpflichtet.

größe, mehrfach finden sich zweikernige Zellen, gelegentlich lassen die Leberzellen herdförmig stärkere Einlagerungen von Gallepigment erkennen. In solchen Arealen finden sich auch mehrfach degenerative Kernveränderungen bis zum Kernschwund. Auch vereinzelt kleine Ansammlungen von kleinen runden und dunkelkernigen, zum Teil auch polymorphkernigen Zellen; Cytoplasma stellenweise vacuolisiert. Läppchenstruktur weitgehend gewahrt. Periportales Feld und Kupffersche Sternzellen unauffällig.

Fall 2. K. F., 32jähriger Hilfsarbeiter, war wie S. K. mit Hilfsdiensten beim Waschen von Maschinenteilen mit Tetrachlorkohlenstoff beschäftigt (ungefähr 3 Std). Exposition geringer als Fall 1. Am Abend desselben Tages Appetitlosigkeit. Tags darauf Bauchkrämpfe und heftiges Erbrechen, das 3 Tage anhielt. Harn verfärbte sich dunkel, und der Hausarzt stellte eine leichte Gelbfärbung der Skleren fest. Ab 7. Tag nur mehr gelegentlich leichte Bauchschmerzen, jedoch große körperliche Müdigkeit, Harn wieder heller. Die Klinikeinweisung erfolgte erst am *13. Tag*, nachdem die Beschwerden bereits weitgehend abgeklungen waren. Aufnahmestatus: Sensorium frei, afebril, Leber knapp unter dem Rippenbogen, unauffällig. Abdomen: kein Druckschmerz. Serumbilirubin: 1,0 mg-%; Thymol: 8,4 E Flockung: 2; Zink: 12,41 E; SGOT: 80 E/ml; SALD: 21,2 E/ml; Alkalische Phosphatase: 0,72 E; Gesamt-Eiweiß: 6,53 g-%; Cholesterin im Serum: 218 mg-%; Rest-N: 23,1 mg-%; Senkung: 2/8; Erythrocyten: 5,0 Mill.; Sahli: 95%; Leukocyten: 6000; Harnbefund: Albumen: negativ; Saccharum: negativ; Urobilinogen: 1:8; Harnsediment: unauffällig. Diurese o. B.; RR: ständig um 120/70. *17. Tag:* Serumbilirubin: 0,5 mg-%; Alkalische Phosphatase: 0,66 E; BSP: 20,2%. *18. Tag:* SGOT: 42 E/ml; SALD: 19,3 E/ml. *22. Tag:* Thymol: 7,25 E/Fl; 0; Zink: 12,8 E; SGOT: 27 E/ml; SALD: 4,6 E/ml. *25. Tag:* BSP: 7,3%.

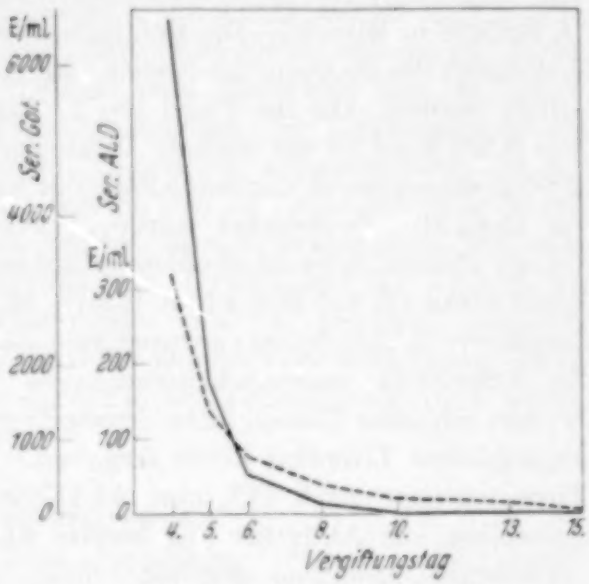


Abb. 1. Beschreibung im Text

Die Therapie entsprach dem 1. Fall; die parenteralen Prednisolondosen wurden aber nur wenige Tage verabreicht.

Die am *23. Tag* durchgeführte Leberbiopsie zeigte folgendes Bild: Läppchenstruktur im Groben noch gewahrt. Zentral im Acinus Leberzellen sehr wechselnd groß, häufig klein, das Plasma schollig oder stärker acidophil. Kerne mit degenerativen Veränderungen. In der Nachbarschaft derartiger degenerierter oder kleiner Leberzellen finden sich Gruppen von plasmaarmen Zellen mit kleinen runden Kernen. An der Acinusperipherie die Leberzellen groß, zweikernig, es finden sich hier auch Regenerate. Kupffersche Sternzellen unauffällig. Das periportale Feld schütter rundzellig infiltriert. Bei Gitterfaserfärbung nach Gomori erscheinen vor allem im Acinuszentrum reichlich argyrophile Fasern darstellbar.

Besprechung

Die bei der akuten Tetrachlorkohlenstoffvergiftung häufig im Vordergrund der Symptomatik stehenden Nierenveränderungen, die schließlich

über das Stadium der Urämie zum letalen Ausgang führen können, zeigen sich lediglich in Fall 1 in einer leichten Albuminurie, einer leichten Blutdruckerhöhung und in einem geringen Rest-N-Anstieg. Bei den in der Literatur beschriebenen Fällen fand sich meistens eine Oligurie bis Anurie mit Rest-N-Erhöhungen bis 200 mg-% und darüber (Aufdermauer, Eddy, Übelhör, Partenheimer).

Die Leberfunktionsproben ließen ein sehr unterschiedliches Verhalten erkennen. Während das Serumbilirubin im 1. Fall anfangs leicht erhöht war, blieb die Thymolprobe, die sonst bei Hepatitis in der Regel sehr verläßliche Resultate liefert, auch bei Kontrollen im Normalbereich (s. Richet u. Mitarb.). Die tiefgreifenden Leberveränderungen konnten erst durch die Serumfermentbestimmungen und durch die Leberbiopsie erfaßt werden. Die bei Fall 1 am 4. Tag festgestellte SGOT-Aktivität von 6.620 E/ml ist der höchste Wert, der an der Klinik unter ungefähr 2000 Bestimmungen, darunter Fälle von akuter Leberatrophie und schwerer Hepatitis, beobachtet wurde (Pietschmann). Wroblewski fand bei der akuten Tetrachlorkohlenstoffintoxikation zu Beginn noch höhere Aktivitäten (27840 und 12340 E/ml); es ist jedoch auf Grund der Verlaufskurve (s. Abbildung) anzunehmen, daß auch bei Fall 1 am 2.—3. Tag die Aktivitäten wesentlich höher lagen. Bezüglich der ALD-Aktivität bei menschlicher Tetrachlorkohlenstoffvergiftung fanden sich in der uns zugänglichen Literatur keine Angaben. Bruns und Puls konnten im Tierexperiment nach CCl_4 eine ALD-Steigerung im Serum bis 4000% feststellen; die Aktivität war bereits wenige Stunden nach der intraperitonealen Injektion deutlich erhöht, erreichte das Maximum nach 18—20 Std, fiel dann steil ab und war nach 48 Std fast wieder normal. Ähnliche Experimente führten Molander u. Mitarb. durch; sie konnten zeigen, daß zwischen der verabreichten Tetrachlorkohlenstoffmenge, dem Grad der Leberschädigung und dem SGOT-Anstieg eine feste Beziehung besteht. Da der Tetrachlorkohlenstoff eine ausgesprochene Lipoidlöslichkeit besitzt und daher wahrscheinlich neben Leber, Niere und Gehirn auch andere parenchymatöse Organe alteriert, ist das Ausmaß der SGOT-Steigerung vermutlich nicht zur Gänze auf die Leberschädigung zu beziehen. Zum Teil kann der extreme Enzymanstieg im Serum durch Zelluntergang in Lymphknoten, Milz, Knochenmark usw. erklärt werden, wie dies Wirtschafter und de Meritt beschrieben haben. Auffällig ist der extrem rasche Rückgang der Aktivitäten beider Serumfermente (s. Abbildung), deren Ursache noch nicht geklärt ist. Nach den Inhalationsversuchen an Ratten, die Block und Cornish durchführten, ist der höchste Wert der SGOT nach 24 Std erreicht. Wie aus der Abbildung entnommen werden kann, ist der ALD-Rückgang nicht ganz so steil wie der GOT-Abfall; sie erreichte auch später den Normalbereich. Möglicherweise steht dies im Zusammenhang mit dem höheren Molekulargewicht der ALD, was eine verzögerte Elimination dieses Fermentes zur

Folge haben könnte. Dagegen zeigte die alkalische Phosphatase charakteristischerweise eine normale Aktivität.

Leberzellnekrosen konnten bei Fall 1 durch die Nadelbiopsie, die am 9. Tag durchgeführt wurde, eindrucksvoll nachgewiesen werden. LICHTMAN wies darauf hin, daß das Ausmaß der Nekrosen nicht mit dem klinischen Zustand oder der Einschränkung der Leberfunktion streng parallel geht. Die subjektiven Beschwerden waren zum Zeitpunkt der Leberpunktion schon vollkommen abgeklungen, und auch der Serumbilirubinwert, der bereits auf unter 1,3 mg-% abgesunken war, stand zum histologischen Bild in auffälligem Gegensatz. Als Ursachen der Nekrosen in der Peripherie werden centrolobuläre Zirkulationsstörungen durch Kontraktion der Zentralvene (MAEGRAITH, ANDREWS und WENYON, WALLACH und POPPER) oder ein Anschwellen der Leberzellen in der Läppchenperipherie (GLYNN und HIMSWORTH) angenommen. Bei der Kontrollpunktion nach 3 Wochen fanden sich als Residuen des schweren Leberparenchymschadens noch immer Kerndegenerationen bis zum Kernschwund, stellenweise vacuolisiertes Cytoplasma der Leberzellen und herdförmig stärkere Einlagerungen von Gallepigment. Anhaltspunkte für das Bestehen einer vorhergehenden Leberschädigung durch chronischen Alkoholismus, durch Stoffwechselerkrankungen o. a. waren in beiden Fällen nicht gegeben.

Zusammenfassung

Bericht über 2 Fälle akuter beruflicher Tetrachlorkohlenstoff-Intoxikation. Obgleich das klinische Vergiftungsbild nicht übermäßig schwer schien, wiesen die — besonders in einem Fall extrem hohen — Werte der SGOT und auch die erhöhte Aldolaseserumaktivität auf eine intensive Leberzellschädigung hin. Tatsächlich zeigte die Biopsie ausgedehnte, zum Teil bis zur Nekrose reichende degenerative Veränderungen der Leberzellen.

Literatur

AUFDERMAUR, M., u. E. MUHEIM: Akute Tetrachlorkohlenstoff-Vergiftung im akuten Alkoholrausch. Z. Unfallmed. Berufskr. **46**, 275 (1953).

BERRYMAN, G. H., J. L. BOLLMAN and F. C. MANN: Influence of liver on proteins of blood plasma. Amer. J. Physiol. **139**, 556, 592 (1943).

BLOCK, W. D., and H. H. CORNISH: Effect of carbon tetrachloride inhalation on rat serum enzymes. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.). **97**, 178 (1958).

BRUNS, F., u. W. PULS: Die Aktivität der Serumaldolase bei Erkrankungen der Leber. Ein neuer enzymatischer Test. Klin. Wschr. **32**, 656 (1954).

CANTAROW, A., and H. L. STEWART: Alterations in serum bilirubin and bromsulphalein retention in relation to morphological changes in liver and bile passages in cats with total biliary stasis. Amer. J. Path. **11**, 561 (1935).

DAVIS, P. A.: Carbon tetrachloride as an industrial hazard. J. Amer. med. Ass. **103**, 962 (1934).

EDDY, J. H.: Carbon tetrachloride poisoning: a preliminary report on the use of methionine in hepatitis. J. Amer. med. Ass. **128**, 994 (1945).

Glynn, L. E., and H. P. Himsworth: Massive acute necrosis of the liver: Its significance and experimental production. J. Path. Bact. **56**, 297 (1944). — Clin. Sci. **6**, 235 (1948).

Khalil, M.: Note on the toxicity of carbon tetrachloride in the treatment of ankylostomiasis. Lancet. **1926 II**, 547.

Lehmann, K. B., u. L. Schmidt-Kehl: Die 13 wichtigsten Chlorkohlenwasserstoffe der Fettreihe vom Standpunkt der Gewerbehygiene. Arch. Hyg. (Berl.) **116**, 131 (1936).

Lichtman, S. S.: Diseases of the liver, gallblader and bile ducts. Philadelphia 1953.

Maegraith, B. G., W. H. H. Andrews and C. E. M. Wenyon: Studies on the liver circulation, active constriction of the hepatic venous tree in anaphylactic shock. Ann. trop. Med. Parasit. **43**, 225 (1949).

Molander, D. W., F. Wroblewski and J. S. La Due: Serum-glutamic-oxalacetic-transaminase as an index of hepatocellular integrity. J. Lab. clin. Med. **46**, 831 (1955).

Moon, H. D.: The pathology of fatal carbon tetrachloride poisoning. With special reference to the histogenesis of the hepatic and renal lesions. Amer. J. Path. **26**, 1041 (1950).

Neumayr, A., u. H. Pietschmann: Die diagnostische und prognostische Bedeutung des Serumgehaltes an Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase bei Erkrankungen der Leber. Wien. Z. inn. Med. **40**, 161 (1959).

Partenheimer, R. C., and D. S. Citron: Practical control of fluid and electrolyt balance in carbon tetrachloride nephrosis. Arch. intern. Med. **89**, 216 (1952).

Pietschmann, H.: Vergleichende Aktivitätsbestimmungen von Serumfermenten bei Lebererkrankungen (Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase, Lactatdehydrogenase, Aldolase, alkalische Phosphatase). Wien. Z. inn. Med. **41**, 166 (1960).

Popper, H., D. Koch-Weser and J. de la Huerga: Serum and hepatic enzymes in experimental liver damage. J. Mt Sinai Hosp. **19**, 256 (1952).

Richet, G., J. Grosnier et J. Lissac: L'anurie par intoxication au tetrachlorure de carbone (apropos de 25 observations). Rev. pract. **9**, 591 (1959).

Stowell, R. E., and C. S. Lee: Histochemical studies of mouse liver after single feeding of carbon tetrachloride. Arch. Path. (Chicago) **50**, 519 (1950).

Straus, B.: Aplastic anemia following exposure to carbon tetrachloride. J. Amer. med. Ass. **155**, 737 (1954).

Übelhör, R.: Anurie nach Tetrachlorkohlenstoffvergiftung. Ges. der Ärzte, Wien. Ref. Wien. med. Wschr. **109**, 472 (1959).

Wallach, H. F., and H. Popper: Central necrosis of the liver. Arch. Path. (Chicago) **49**, 33 (1950).

Wirts, C. W., A. Cantarow, W. J. Snape and B. Delserone: Bile volume and excretion of pigment and bromsulphalein in dogs receiving carbon tetrachloride. Amer. J. Physiol. **165**, 680 (1951).

Wirtschafter, Z. T., and M. De Meritt: Reticuloendothelial response to carbon tetrachloride. Arch. Path. (Chicago) **67**, 146 (1959).

Wolff, J. W.: Geneesk. T. Ned.-Ind. **67**, 254 (1927).

Wroblewski, F., and J. S. La Due: Serum glutamic oxalacetic transaminase activity as an index of livercell injury; a preliminary report. Ann. intern. Med. **43**, 345 (1955).

Doz. Dr. V. Lachnit,
Wien IX (Österreich), Garnisongasse 13

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern.

Die Arbeiten müssen knapp und sprachlich klar geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. (Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.)

Die *Abbildungen* sind auf das wirklich unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Kurze, aber erschöpfende Abbildungsunterschriften erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Halbtonbilder (Photos, Mikrophotos, Röntgenbilder, Halbtonzeichnungen) sind reproduktionsfähige, d. h. scharfe, gut durchgezeichnete Vorlagen (Hochglanzabzüge) einzureichen. Die Beschriftung der Abbildungen mit Buchstaben und/oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise sind mit weichem Bleistift auf der Zeichnung oder auf einem über die Vorlage geklebten Deckblatt einzutragen. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden sollen, sind saubere, klare Skizzen abzuliefern, die vom Verlag umgezeichnet werden.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den World Medical Periodicals), Band-, Seiten- und Jahreszahl. Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um den Anschein größerer Kürze zu erwecken, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten nur eine Fahnenkorrektur. (Die Umbruchkorrektur = Revision wird von der Redaktion verantwortlich gelesen.) Autoren in überseeischen Ländern wird ein Exemplar durch Luftpost, das andere zusammen mit dem Manuskript durch gewöhnliche Post zugesandt. Es wird gebeten, die Fahnenkorrektur sofort durchzusehen und an den Verlag zurückzusenden. Für Autoren in überseeischen Ländern empfiehlt es sich daher, eine vollständige Kopie des Manuskriptes zum Vergleich mit der Fahnenkorrektur bereitzuhalten.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Flammenphotometrie

Von Dr. rer. nat. R. HERRMANN,

Privatdozent, Lehrbeauftragter für spektroskopische Verfahren in der Chemie, Giessen,

und Dr. C. TH. J. ALKEMADE,

o. Professor für Experimentalphysik am Physikalischen Institut der Universität Utrecht

Zweite, neubearbeitete Auflage. Mit 61 Textabbildungen und 74 Registrierkurven. VIII, 396 Seiten Gr.-8°. 1960. Ganzleinen DM 88,—

INHALTSÜBERSICHT

Einleitung · Die Grundlagen · Meß-Methoden und -Apparate: Einrichtungen für die Unterhaltung der Flamme und das Zuführen der Analysensubstanzen. Die Optik und die Elektronik (Flammenphotometer mit Filtern. Flammenspektrophotometrie. Flammenspektrographie) · Zur Ausführung von Analysen · Fehlererkennung und -beseitigung: Blindwertstörungen. Die Emissionsbeeinflussungen durch Lösungspartner. Fehlerdiskussion · Anwendungen · Medizin und Zoologie · Anhang · Verzeichnis von Flammenlinien und -Banden zwischen 200—1000 mμ, alphabetisch nach dem Symbol der Elemente geordnet · Verzeichnis von Flammenlinien und -Banden zwischen 200—1000 mμ, diesmal nur nach Wellenlängen geordnet · Verzeichnis von Herstellern von Flammenphotometern · Literatur · Sachverzeichnis · Registrierkurven von Flammenspektren.

AUS DEN BESPRECHUNGEN DER ERSTEN AUFLAGE

„Die Monographie behandelt in vorbildlich klarer und übersichtlicher Weise die theoretischen Grundlagen und praktischen Probleme der Flammenphotometrie. Die Grenzen und Möglichkeiten der flammenphotometrischen Analyse werden ausführlich besprochen. Was speziell das medizinisch-biologische Anwendungsgebiet anbetrifft, so gehören die Ausführungen des Autors zum Besten, was in dieser Beziehung geschrieben worden ist. Das Buch, dessen Hauptgewicht bei der flammenphotometrischen Praxis liegt, wird von jedem analytisch tätigen Praktiker gerne und mit Nutzen zu Rate gezogen werden." *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg
Printed in Germany